ARZNEIBUCH-ANALYTIK VON ETHACRIDINLACTAT UND REAKTIONSVERHALTEN VINYLOGER AMIDINSTRUKTUREN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Ursula von der Lieck
aus Mönchengladbach

Düsseldorf 1987

UNIV.
LEIDEN
NED.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543909_0035

ARZNEIBUCH-ANALYTIK VON ETHACRIDINLACTAT

UND

REAKTIONSVERHALTEN VINYLOGER AMIDINSTRUKTUREN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Ursula von der Lieck

aus Mönchengladbach

Düsseldorf 1987

1. Gutachter: Prof. Dr. H. Möhrle

2. Gutachter: Prof. Dr. H. Weber

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Juli 1987

Meinen Eltern

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Hans Möhrle

am Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf.

Für die stets großzügig gewährte Unterstützung und Förderung meiner Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. H. Möhrle herzlich.

INHALTSVERZEICHNIS

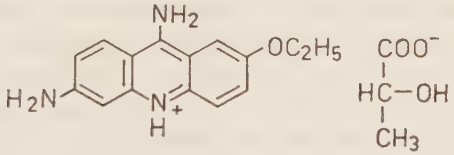
		Seite
1	Einleitung und Problemstellung	1
2	Reaktionen von Diaminoacridinen mit Halogenen	5
3	Umsetzung von Ethacridinlactat mit Natriumnitrit	13
3.1	Reduktionen	14
3.2	Umsetzung mit Ascorbinsäure	16
3.3	Umsetzung mit Phenolen	21
3.4	Isolierung und Strukturaufklärung des Reaktionsproduktes von Ethacridin mit Natriumnitrit	24
3.5	Isolierung und Strukturaufklärung des Reaktionsproduktes von Proflavin mit Natriumnitrit	32
3.6	Darstellung der Fluor-Derivate 35 und 37 aus den Diazoniumsalzen 2 und 36	38
3.7	6-Nitro-aminoacridin-Derivate	39
3.8	Diskussion über die Ursachen der Farbigkeit der Diazoniumsalze vom Ethacridin und Proflavin	41
4	Umsetzung von Ethacridin und Proflavin mit Diazoniumsalzen	48
5	Untersuchungen zur Identitätsreaktion von Ethacridinlactat mit wäßriger Iod-Lösung nach dem Deutschen Arzneibuch	51
6	Untersuchungen zum Identitätsnachweis von Ethacridinlactat mit Chromotropsäure nach dem Deutschen Arzneibuch	59
7	Umsetzung von Ethacridin mit N,N-Dimethylmethyleniminiumsalz	66
8	Aminoalkylierung an Modellsubstanzen, welche vinyloge Amidiniumverbindungen darstellen	71
8.1	Aminomethylierung von 1H-1,4-Diazepiniumsalzen mit N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid	72
8.1.1	Aminaustauschreaktionen mit dem aminomethylierten 2,3-Dihydro-5,7-dimethyl-1H-1,4-diazepin-hydrochlorid	81
8.1.2	Versuche zur Umsetzung von aminomethyliertem 2,3-Dihydro-5,7-dimethyl-1H-1,4-diazepin-hydrochlorid mit CH-aciden Verbindungen	83

8.2	Aminomethylierung eines 1,2-Dihydropyrimidinium-chlorids mit N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid	84
8.3	Aminomethylierung von 1,5-Diaza-pentadieniumsalzen mit N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid	85
9	Aminomethylierung von 2,4,6-Triaminopyrimidin	90
10	Umsetzung ausgewählter 2,3-Dihydro-1H-1,4-diazepiniumperchlorate mit 1,3,5-Triazin	93
10.1	Umsetzung von 2,3-Dihydro-5,7-dimethyl-1H-1,4-diazepiniumperchlorat mit 1,3,5-Triazin	95
10.2	Umsetzung weiterer Verbindungen mit 1,3,5-Triazin	104
11	Zusammenfassung	107
12	Experimenteller Teil	113
	Literaturverzeichnis	186

1 Einleitung und Problemstellung

Viele Diaminoacridine bilden unter Diazotierungsbedingungen intensiv blau, rot oder rotviolett gefärbte Lösungen[1,2], was zur Analytik dieser Substanzklasse und zum Nachweis von Nitrit ausgenutzt werden kann[3,4,5].
So wird in manchen Pharmakopöen diese Methode auch zum Identitätsnachweis von Ethacridinlactat (1 • Lactat) herangezogen[6-9]. Die diesbezügliche Vorschrift des Deutschen Arzneibuchs (DAB 8)[9] zur Monographie "Ethacridinlactat" lautet:

" Die Mischung von 0,1 ml Prüflösung mit 2 ml 1N-Salzsäure färbt sich nach Zusatz von 1 Tropfen Natriumnitritlösung intensiv rot. "



1 • Lactat

Die bisherigen Untersuchungen zur Aufklärung dieser Farbreaktion beschränkten sich auf Vermutungen, wonach ein Diazoniumsalz[10,11] bzw. ein durch an-

---

1 A. Albert, J. Chem. Soc. 1947, 244
2 B. Adcock, The Chemistry of Heterocyclic Compounds Vol.9 "Acridines", John Wiley & Sons New York, S.131, 1973
3 V. Jirele, Vodni Hospod. 1959, 167; ref. : C.A. 54, 16267 i (1960)
4 F. Bosch Reig, J. Martinez Calatayud und R. Pico Puchades, An. Quim. 74, 1256 (1978); ref. : C.A. 91, 133433 u (1979)
5 L.S. Lerman, J. Mol. Biol. 10, 367 (1964)
6 Ph. Helv. VI, Suppl.1, S.77a, 1973
7 Österreichisches Arzneibuch, 9. Ausgabe, S.245, 1960
8 Compendium Medicamentorum II, Monographie "Ethacridini lactas", 1976
9 Deutsches Arzneibuch, 8. Ausgabe, S.227, 1978
10 H. Böhme und K. Hartke, Kommentar zum Deutschen Arzneibuch, 8. Ausgabe, 2. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, S.358, 1983
11 P.N. Ivakhnenko und K.N. Bagdasarov, Aptechn. Delo. 14(1), 38 (1965)

UNIV. LEIDEN BIBL.

schließende intermolekulare Kupplung entstehender Azofarbstoff[12] für die beobachtete Rotfärbung verantwortlich sein sollen. Besonders die letztgenannte Hypothese scheint aber schon deswegen sehr unwahrscheinlich zu sein, weil die Färbung mit steigender Natriumnitritkonzentration stetig zunimmt und beim Vorliegen der Reaktionspartner in genau äquivalentem Mengenverhältnis ihre höchste Intensität erreicht[11].

Andererseits gibt es im Zusammenhang mit dieser Farbreaktion aber auch etliche Beobachtungen, die gegen die Entstehung eines Diazoniumsalzes als farbgebende Komponente sprechen. So ist bekannt, daß normalerweise mit der Diazotierung einer primären aromatischen Aminogruppe kein bathochromer Effekt einhergeht[13]. Und Versuche, Diaminoacridine nach Diazotierung mittels der Sandmeyer-Reaktion umzusetzen, haben nur geringe Ausbeuten ergeben[14,15,16].

Aufgrund dieser Erkenntnisse mußte daher auch ein anderer Reaktionsweg in die Überlegungen mit einbezogen werden. Denkbar war unter den angegebenen Reaktionsbedingungen nämlich auch eine C-Nitrosierung des Ethacridins, und zwar am C-5 dieser Verbindung. Als Grundlage dieser Hypothese diente die Tatsache, daß Ethacridin nach Protonierung formal als vinyloges Amidinium-Ion vorliegt[17] und somit ein push-pull-System darstellt[18], das durch Endgruppen gekennzeichnet ist, welche die Eigenschaften eines Elektronendonators wie auch eines Elektronenakzeptors aufweisen. Der hierdurch bedingte verstärkte Bindungsausgleich, der in solchen Systemen allgemein zu erhöhter Reaktivität ß-ständiger Positionen mit elektrophilen Agenzien führt[18], müßte sich im Ethacridin-Kation folglich in einer verstärkten Nukleophilie am C-5 zeigen. Tatsächlich sind für Ethacridin und andere Diaminoacridine Substitutionsreaktionen beschrieben worden, die wahrscheinlich auf diesem Prinzip beruhen[15,19].

---

12 Ya.M. Perelman, Analyse der Arzneiformen, Leningrad, S.303, 1961

13 P.A.S. Smith, Derivatives of Hydrazine and other Hydronitrogens having N-N-Bonds, The Benjamin/Cummings Publishing Company, Adv. Book Progr. Reading, Massachusetts, S.143, 1983

14 A. Albert, The Acridines 2 nd Edition, Arnold: London, S.288, 1967

15 R.F. Martin und D.P. Kelly, Aust. J. Chem. 32, 2637 (1979)

16 G. Grandmougin und K. Smirous, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 46, 3425 (1913)

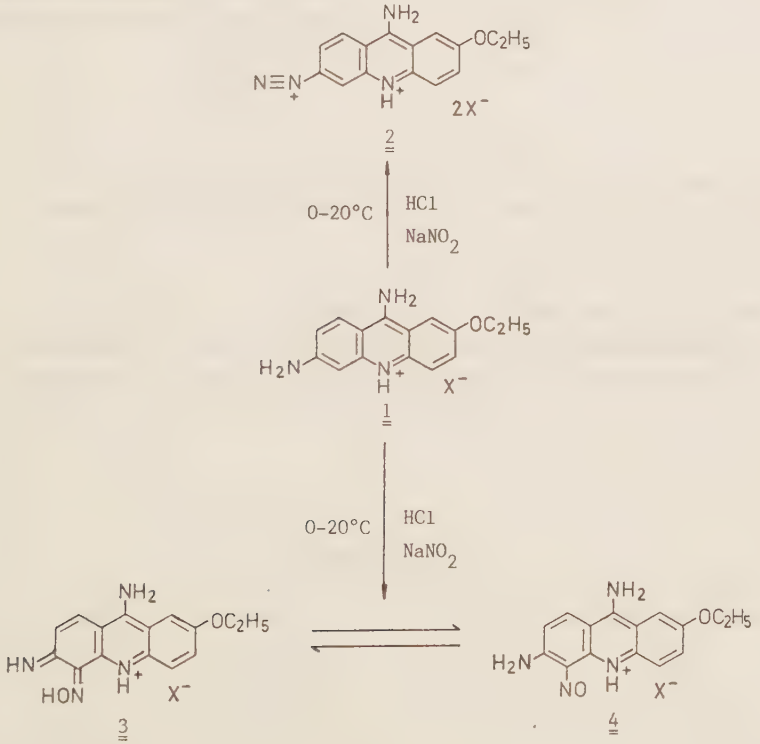
17 H. Möhrle und H.H. Scheltdorf, Pharm. Ztg. 113, 279 (1968)

18 D. Lloyd und H. McNab, Angew. Chem. 88, 496 (1976)

19 A. Fravolini, G. Grandolini und A. Martani, Ann. Chim. (Rome) 58(5), 533 (1968)

Im übrigen können zur Stützung dieser Hypothese Ergebnisse angeführt werden, die bei Umsetzung von ebenfalls push-pull-Charakter aufweisenden vinylogen Amiden mit Nitrit erzielt wurden. Zwar konnten hierbei nicht die entsprechenden C-Nitroso-Derivate, dafür aber die daraus formal ableitbaren Oxime isoliert werden, welche als rote bzw. blaue Verbindungen beschrieben wurden[20].

Übertragen auf die untersuchte Farbreaktion konnte dieser Befund mit der möglichen Bildung des o-Chinondiimins 3 in Einklang gebracht werden. Darüber hinaus kam aber auch deren tautomere Form 4 als Farbprodukt in Frage, da intensive Farbigkeit bekanntlich auch als Merkmal vieler C-nitrosierter Aromaten bzw. Stickstoff-Heterocyclen gilt[21].
Die sich aus diesen Überlegungen ergebenden Reaktionswege können folgendermaßen zusammengefaßt werden:

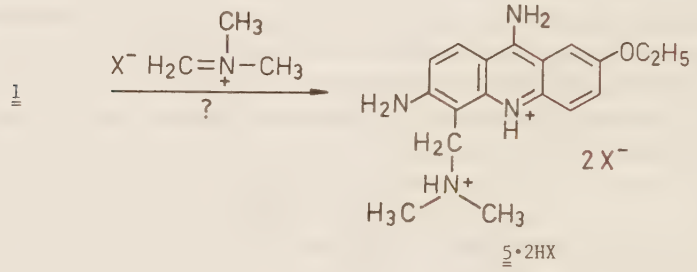


---

20 B. Halpern und A.D. Cross, Chem. Ind. (London) 1965, 1183

21 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, Bd. 10/1, S.1021 und S.1043, 1971

In Erweiterung der bisher vorgestellten Problematik war ebenfalls von Interesse, ob das denkbare push-pull-System des Ethacridin-Kations auch die Bildung von C-Mannich-Basen ermöglicht, deren Herstellung schon an anderen Verbindungsklassen mit Donator-Akzeptor-Alken-Teilstruktur untersucht worden ist[22,23].



Ziel dieser Arbeit war es daher,

1. die Struktur des nach Umsetzung mit Nitrit entstehenden Farbprodukts aufzuklären,
2. gegebenenfalls den push-pull-Charakter des Ethacridin-Kations mittels Reaktion mit Elektrophilen zu belegen und
3. die Aminomethylierbarkeit vom Ethacridin-Kation bzw. von geeigneten Modellsubstanzen, die vinyloge Amidinium-Ionen darstellen, zu untersuchen.

---

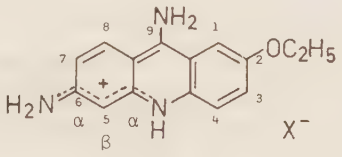
[22] H.W. Reinhardt, Dissertation Düsseldorf 1982

[23] P. Arz, Dissertation Düsseldorf 1984

2 Reaktionen von Diaminoacridinen mit Halogenen

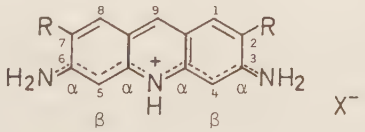
Wie Untersuchungen an Vinamidiniumsalzen gezeigt haben, ist die Elektronendichte entlang der Kohlenwasserstoffkette zwischen den betreffenden Stickstoffatomen hier - wie allgemein bei push-pull-Systemen - stets so verteilt, daß die C-Atome in α-Stellung relativ arm, die in β-Stellung verhältnismäßig reich an Elektronen sind. Als Folge davon ist also bei vinylogen Amidinium-Ionen am jeweiligen β-C-Atom mit einer elektrophilen Substitution zu rechnen[18].

Überträgt man dieses Modell auf das Ethacridin-Kation, so wird deutlich, daß das C-5-Atom dieser Verbindung mit dem β-C-Atom eines push-pull-Systems vergleichbar ist und somit diese Stelle im Molekül für elektrophile Substitutionen aktiviert sein müßte.



1

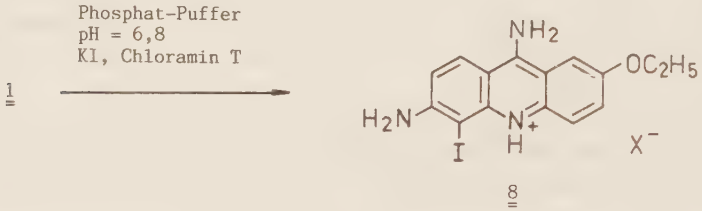
Beim Proflavin (6) und Acridin Yellow (7) wären sogar zwei Positionen im Molekül - das C-4- und C-5-Atom - für Umsetzungen mit elektrophilen Agenzien begünstigt.



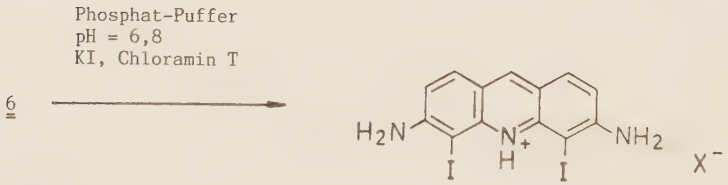
6 R = H

7 R = CH_3

Tatsächlich konnten diese Überlegungen zur unterschiedlichen Elektronendichte für 1 und 6 von Martin und Kelly durch ^{13}C-NMR-spektroskopische Untersuchungen und in Ergänzung dazu auch durch Umsetzung mit Iod zu 8 und 9 bestätigt werden[15].

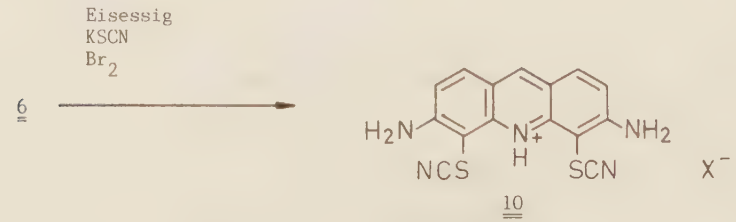


8



9

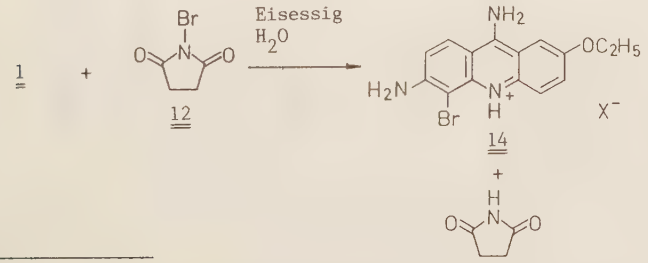
Der gleiche Reaktionstyp liegt der Entstehung von 10 zugrunde, wobei als elektrophiles Agenz Dirhodan vermutet wird, welches durch oxidative Einwirkung von Brom auf Thiocyanat entstehen soll[15,19].



10

Auch mit Brom sind einige Substitutionsreaktionen an Acridinderivaten beschrieben worden. Hierzu zählt ein einfacher qualitativer Bromat-Nachweis mit Acriflavin, einem Gemisch aus Proflavin (6) und 3,6-Diamino-10-methylacridinium-chlorid (11), wobei als Folge eines vorausgehenden Redoxvorgangs der Reaktionspartner ein bromiertes Reaktionsprodukt anfällt, ohne daß hier jedoch Angaben zu Anzahl und Stellung der Bromsubstituenten gemacht werden konnten[24].

Dagegen sollen nach Untersuchungen zur Gehaltsbestimmung von Acridin-Farbstoffen mit N-Bromsuccinimid (12) aus 7 ein Dibromprodukt und aus 11 und Acridin Orange (3,6-Bis(dimethylamino)acridin-hydrochlorid, 13) jeweils ein Tetrabromderivat entstehen. Als Substitutionsort wurden die ortho-Positionen zu den jeweiligen Aminogruppen angenommen[25]. Der ausschließlich titrimetrisch und elementaranalytisch belegte Substitutionsgrad dieser Bromprodukte legte die Vermutung nahe, daß die jeweils beiden unsubstituierten o-Positionen zu den Aminogruppen in 11 und 13 chemisch äquivalent sind. Als Folge dieser Annahme wären bei einer Umsetzung der teilstrukturanalogen Verbindungen Ethacridin (1) und Proflavin (6) mit einem Unterschuß an N-Bromsuccinimid (12) Gemische unterschiedlich bromierter Produkte zu erwarten gewesen. Diese Überlegungen konnten jedoch nach eigenen Untersuchungen nicht bestätigt werden, da sich äquivalente Mengen von 1 und 12 zu einem einheitlichen Monobromderivat 14 und 6 mit zwei Äquivalenten 12 zu einem sauberen Dibromderivat 15 umsetzen. Daß in beiden Fällen die durch das push-pull-System aktivierten C-Positionen substituiert werden, belegt ein Vergleich der ^{1}H-NMR-spektroskopischen Daten der Basen 14 und 15 mit den in Tabelle 1 zusammengestellten entsprechenden Angaben der Ausgangsverbindungen 1 und 6 sowie der analog substituierten Iodderivate 8 und 9 [15,26].

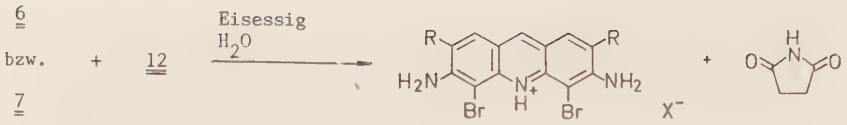


---

[24] G.S. Johar, Mikrochim. Acta (Wien) 1974, 729

[25] R.P. Singh, M. Gopal und U.C. Pande, Analyst (London) 102, 978 (1977)

[26] J.P. Kokko und J.H. Goldstein, Spectrochim. Acta 19, 1119 (1963)



15 R = H

16 R = CH_3

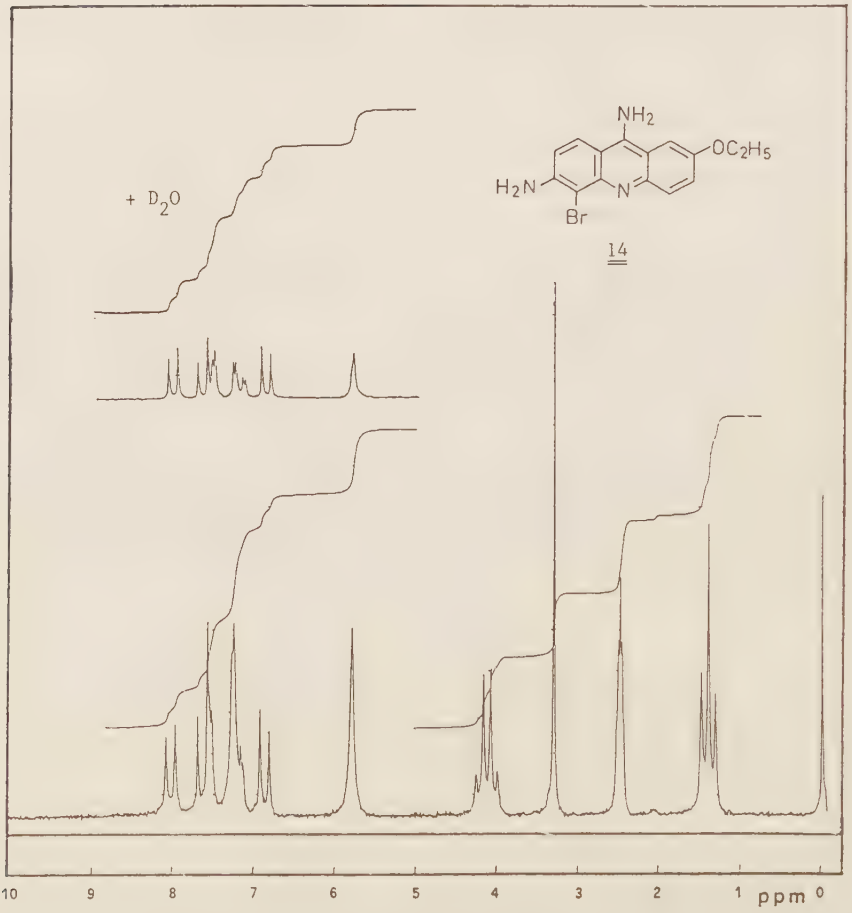


Abb. 1: ^{1}H-NMR-Spektrum von 14 in DMSO-d_6 (80 MHz)

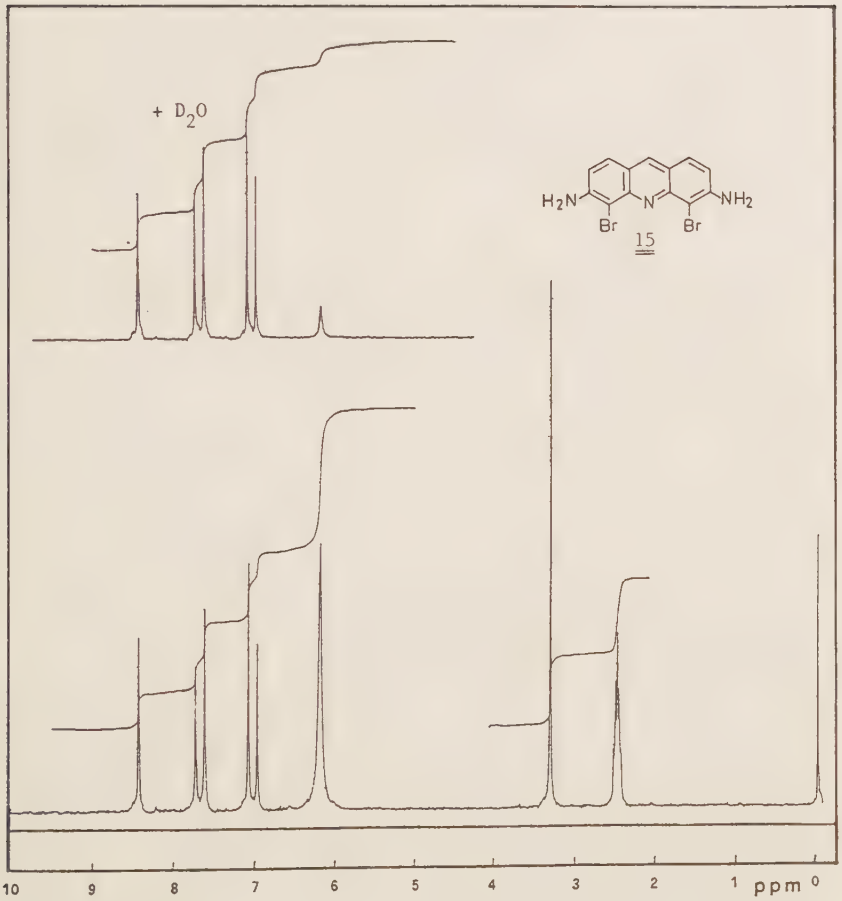


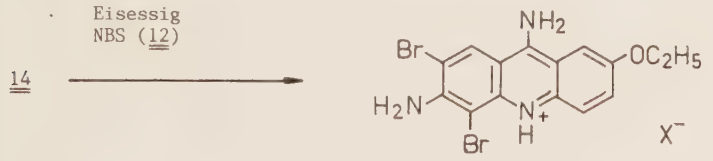
Abb. 2: ^{1}H-NMR-Spektrum von 15 in DMSO-d_6 (80 MHz)

Tab. 1: ^{1}H-NMR-Daten für die Acridingrundgerüstprotonen einiger Vergleichsacridinbasen nach D_2O-Austausch (DMSO-d_6, 80 MHz)

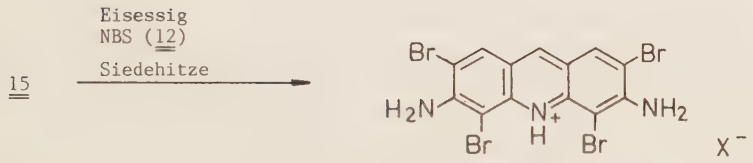
Verbindung	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-7	H-8	H-9
1	7,54 d	———	7,20 dd	7,58 d	6,71 d	6,79 dd	8,04 d	———
8	7,58 d	———	7,28 dd	7,67 d	———	6,89 d	8,06 d	———
6[15]	7,63 d	6,88 dd	———	6,83 d	6,83 d	6,88 dd	7,63 d	8,30 s
9	7,73 d	7,07 d	———	———	———	7,07 d	7,73 d	8,41 s

Wie aus Abb. 1 hervorgeht, fällt das Signal einer Aminogruppe von 14 in den Bereich der aromatischen Protonen dieser Verbindung, die zwischen 8,5 und 6,8 ppm registriert werden. Eine Zuordnung der Grundgerüstprotonen von 14 ist daher am besten nach D_2O-Austausch möglich. Danach entsprechen die Dubletts mit Kopplungskonstanten ortho-ständiger Protonen bei 8,08, 7,68 und 6,92 ppm den Protonen am C-8, C-4 und C-7 des Acridingerüstes. Das Signal des Protons in Position 1 erscheint als Dublett bei 7,58 ppm, welches eine Kopplung für meta-ständige Protonen aufweist. Bei 7,27 ppm kommt das C-3-ständige Proton als Doppeldublett zur Resonanz, da es mit den Protonen in C-4- und C-1-Position koppelt. Daneben spricht für eine Substitution am C-5 in 14 das im Vergleich zu 1 vereinfachte Aufspaltungsmuster des Resonanzsignals von H-7, welches hier im Gegensatz zur Ausgangsverbindung 1 infolge fehlender meta-Kopplung nicht mehr als Doppeldublett, sondern als Dublett erscheint.
Im ^{1}H-NMR-Spektrum von 15 (Abb. 2) erkennt man das Singulett des Protons am C-9 bei 8,49 ppm und zwei Dubletts mit ortho-Kopplung bei 7,73 und 7,09 ppm. Die Integration der Dubletts läßt auf jeweils zwei Protonen schließen, wobei die am C-1 und C-8 bei tieferem und die am C-2 und C-7 bei höherem Feld erscheinen. Die fehlende meta-Kopplung der Protonen H-2 und H-7 ist auch hier als Beweis für die Bromsubstitution am C-4 und C-5 zu werten.
Nachdem die bisherigen Untersuchungen gezeigt hatten, daß die durch das push-pull-System aktivierten C-Atome bevorzugt bromiert werden, sollte ergänzend geprüft werden, ob und ggf. unter welchen Bedingungen die noch freien ortho-Positionen zur Aminogruppe beim Ethacridin (1) und Proflavin (6) mit Brom substituiert werden könnten.

Da 14 und 15 bei diesen Reaktionen zwangsläufig als Zwischenprodukte zu erwarten waren, wurden diese Substanzen als Ausgangsverbindungen eingesetzt. Um ihre vorzeitige Ausfällung nach N-Bromsuccinimid-Zugabe zu verhindern, mußte hierbei in Eisessig gearbeitet werden. Unter diesen Bedingungen konnte durch Umsetzung äquimolarer Mengen von 14 und N-Bromsuccinimid (NBS) schon bei Raumtemperatur nahezu reines Dibromderivat 17 erhalten werden. Bei 15 war dagegen nach Zugabe von zwei Äquivalenten NBS erst in der Siedehitze eine weitere Substitution zu beobachten. Allerdings verlief die Bromierung zu 18 selbst nach Zusatz eines sehr hohen Überschusses an NBS nicht ganz quantitativ.



17



18

Daß die weitere Bromierung an den noch freien ortho-Positionen zu den Aminogruppen erfolgt war, ließ sich hier ebenfalls eindeutig aus den ^{1}H-NMR-Spektren ableiten. Von den jeweils zur Aminogruppe in 6- bzw. 3/6-Position ortho- und meta-ständigen H-Atomen in 14 und 15 konnten in 17 und 18 nur noch die Signale der meta-ständigen Protonen registriert werden, die nunmehr als Singuletts auftraten und unter dem Einfluß des zweiten Bromsubstituenten im Vergleich zu den entsprechenden Dubletts der Ausgangsverbindungen 14 und 15 bei noch tieferem Feld erschienen. So liegt das Signal von H-8 in 17 bei 8,63 ppm, das der chemisch äquivalenten Protonen H-1 und H-8 in 18 bei 8,34 ppm.

Aus den experimentellen Befunden zur Reaktion von Ethacridin (1) und Proflavin (6) mit Halogenen konnte somit eindeutig geschlossen werden, daß die nach dem push-pull-Konzept aktivierten Positionen dieser Verbindungen tatsächlich gegenüber Elektrophilen reaktiver sind als die anderen zur Aminogruppe ortho-ständigen Stellen in diesen Molekülen.

3 Umsetzung von Ethacridinlactat mit Natriumnitrit

In Anlehnung an die vorangegangenen Substitutionsreaktionen mit Iod und Brom sollte geprüft werden, ob der Umsetzung von Ethacridinlactat ($\underline{1}$•Lactat) mit äquimolaren Mengen Natriumnitrit in salzsaurem Milieu eine analoge Reaktion zugrunde liegt.

Unter diesen Bedingungen tritt eine intensive Rotfärbung der Reaktionslösung auf, aus der nach Alkalisieren ein rotes Rohprodukt gewonnen werden kann. Versuche, dieses Rohprodukt zu reinigen, waren jedoch erfolglos, da diese Substanz in allen Lösungsmitteln, die zur Umkristallisation geeignet erschienen, nahezu unlöslich war. Auch Hinweise auf die Zusammensetzung des Niederschlags - z.B. mittels Dünnschichtchromatographie - konnten nicht erhalten werden, weil nach dem Auftragen auf die DC-Platte die rote Farbe auffallend rasch verblaßte und der restliche Farbstoff in allen erprobten Fließmitteln größtenteils am Start verblieb. Darüber hinaus zeigte sich, daß mit sinkender Konzentration die Farbstabilität am Licht in saurer Reaktionslösung abnahm[11]. Lösungen, die nach Verschwinden der roten Farbe wieder gelb geworden waren, zeigten ein Elektronenspektrum, das dem der Ausgangsverbindung $\underline{1}$ bis auf geringfügige Verschiebungen der Absorptionsmaxima zu niedrigeren Wellenlängen sehr ähnlich war.

Unter der Voraussetzung, daß der Farbreaktion eine C-Nitrosierung zugrunde lag, die im sauren Milieu bekanntlich reversibel verlaufen kann[27], bot sich als Erklärung für die beobachtete Entfärbung eine langsame Abspaltung von NO^+ an, dessen anschließende Entfernung aus dem Gleichgewicht möglicherweise auf einer Diazotierung der Aminogruppe beruhen konnte. Die so erfolgende Bildung eines Diazoniumsalzes bzw. daraus entstehender Zersetzungsprodukte konnte als Ursache für das gegenüber der Ausgangsverbindung $\underline{1}$ veränderte Elektronenspektrum angesehen werden.

Diese Überlegung veranlaßte uns, folgenden Versuch durchzuführen:

$\underline{1}$•Lactat wurde in salzsaurer Lösung mit einem geringen Überschuß an Natriumnitrit versetzt und ca. zwei Minuten danach Amidosulfonsäure zugegeben, um den Nitritüberschuß und eventuell wieder freiwerdende salpetrige Säure zu zerstören. Dann wurden in bestimmten Zeitabständen Proben entnommen, ent-

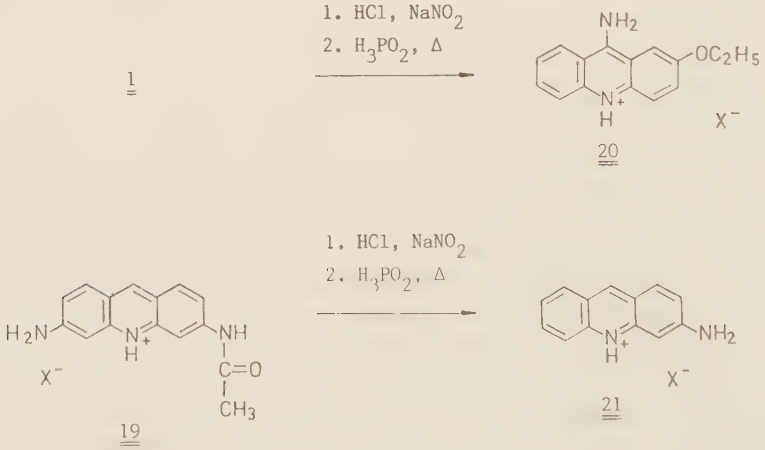
---

[27] H. Feuer, The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups Part I, John Wiley & Sons New York, S.272 und S.284, 1969

sprechend aufgearbeitet und chromatographiert. Beweise für rückgebildetes Ethacridin (1) konnten nicht erbracht werden.
Da diese Untersuchungen keine Hinweise auf eine C-Nitrosierung ergaben, sollten nunmehr Versuche angeschlossen werden, mit deren Hilfe sowohl eine Diazonium- wie auch eine Nitrosogruppe nachgewiesen werden konnten.

3.1 Reduktionen

Um einen indirekten Strukturbeweis für die postulierten Verbindungen 2 und 4 zu ermöglichen, boten sich unter anderem Versuche an, den aus Ethacridin (1) mit Nitrit entstehenden Farbstoff durch Reduktion in ein isolierbares Folgeprodukt zu überführen.
So haben schon Martin und Mitarbeiter zeigen können, daß 1 und monoacetyliertes Proflavin 19 nach Vorbehandlung mit Natriumnitrit und anschließendem 30minütigem Erhitzen in hypophosphoriger Säure zu den Monoaminoacridinen 20 und 21 reduziert werden können[15,28].



Da die Behandlung mit unterphosphoriger Säure eine Standardreaktion für den Austausch einer Diazoniumgruppe gegen Wasserstoff ist[29], war dieser

---

[28] R.F. Martin und J.H.Y. Tong, Aust. J. Chem. 22, 487 (1969)
[29] Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, Bd. 10/3, S.131, 1965

Reaktionsverlauf möglicherweise als Beweis dafür zu werten, daß die Verbindungen 20 und 21 aus Diazoniumsalzen entstanden waren. Allerdings konnte in Anbetracht der hier gewählten Reaktionsbedingungen nicht ganz ausgeschlossen werden, daß sich die Diazoniumsalze erst in einer Sekundärreaktion als Folge der Denitrosierung einer primären C-Nitrosoverbindung gebildet hatten.

Mit $SnCl_2$ und Natriumdithionit wurden somit noch weitere Reduktionsmittel erprobt, von denen schon unter milderen Bedingungen eine rasche Reduktion sowohl einer Diazonium- wie auch Nitrosogruppe zu erwarten war[30-33].

Tatsächlich trat beim Zutropfen von Zinn(II)-chlorid zum rot gefärbten Reaktionsansatz sofortige Entfärbung ein, die von der Entstehung eines orangegelben Niederschlags begleitet war. Das ausgefallene Salz wie auch die daraus freigesetzte Base konnten aber wegen ihrer Schwerlöslichkeit weder gereinigt noch spektroskopisch untersucht werden.

Auch mit Natriumdithionit trat, worauf der Farbumschlag der Lösung hindeutete, eine Reaktion ein. Aber die isolierte Substanz erwies sich nach dünnschichtchromatographischen Untersuchungen als ein Gemisch aus mehreren Komponenten und war wegen ihrer Schwerlöslichkeit ebenso weder zu fraktionieren noch spektroskopisch zu untersuchen.

---

30 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, Bd. 10/2, S.201, 1967

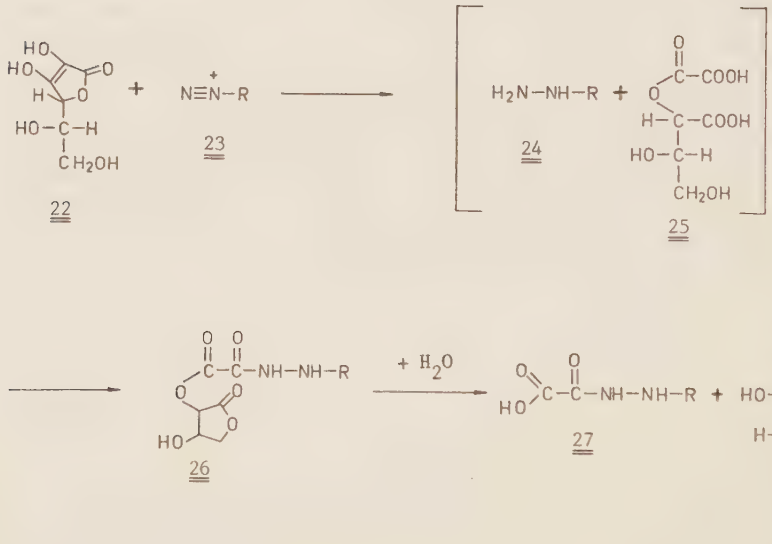
31 L.R. Modlin und A. Burger, J. Am. Chem. Soc. 63, 1115 (1941)

32 B.R. Baker, J.P. Joseph und R.E. Schaub, J. Org. Chem. 19, 631 (1954)

33 W. Prodinger und O. Svoboda, Monatsh. Chem. 85, 23 (1954)

3.2 Umsetzung mit Ascorbinsäure

Es ist beschrieben, daß auch Ascorbinsäure mit Diazoniumsalzen reagieren kann[34]. Nach dem hierbei diskutierten Mechanismus soll zunächst in einer Redox-Reaktion aus der Diazoniumverbindung das Hydrazin 24 und aus der Ascorbinsäure (22) der Oxalsäureester der l-Threonsäure 25 entstehen. Die Umsetzung der Zwischenprodukte 24 und 25 führt zum Hydrazidooxalsäureester der l-Threonsäure 26, der zum entsprechenden Oxalsäurehydrazid 27 hydrolysiert werden kann.



22 + 23 → [24 + 25]

26 + H_2O → 27 + 28

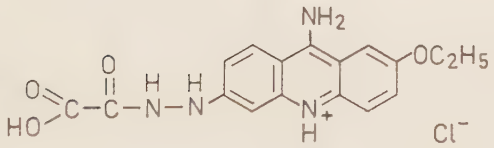
---

[34] R. Weidenhagen und H. Wegner, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 72, 2010 (1939)

Obwohl vergleichbare Untersuchungen für Nitrosoverbindungen nicht bekannt waren, wurde dennoch die Einwirkung von Ascorbinsäure auch auf das mit Nitrit umgesetzte Ethacridin (1) und Proflavin (6) untersucht. Tatsächlich konnte aus dem sofortigen Farbumschlag, der beim Zutropfen der sauren mit Nitrit behandelten Lösungen von 1 und 6 in die Ascorbinsäurelösung eintrat, auf eine umgehend eintretende Reaktion geschlossen werden. Die nach Neutralisation der Reaktionslösungen ausfallenden Rohprodukte ließen sich nach Hydrolyse als Hydrochloride isolieren und weitestgehend reinigen. Wegen ihrer Schwerlöslichkeit war zwar wiederum eine ^{1}H-NMR-spektroskopische Untersuchung nicht möglich, aber die massenspektroskopischen Daten ließen Rückschlüsse auf die mögliche Struktur der Endprodukte zu. So legte die Analyse des Fragmentierungsmusters beider Verbindungen die Vermutung nahe, daß die besagten Produkte durch Reaktion einer Diazoniumfunktion mit Ascorbinsäure entstanden waren und somit die Strukturen 29 und 30 aufwiesen:

erwarteter Molpeak der jeweiligen Base:

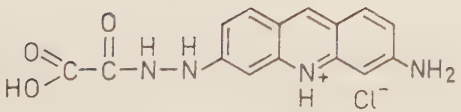
aus 1:



M^+: m/z 340

29

aus 6:



M^+: m/z 296

30

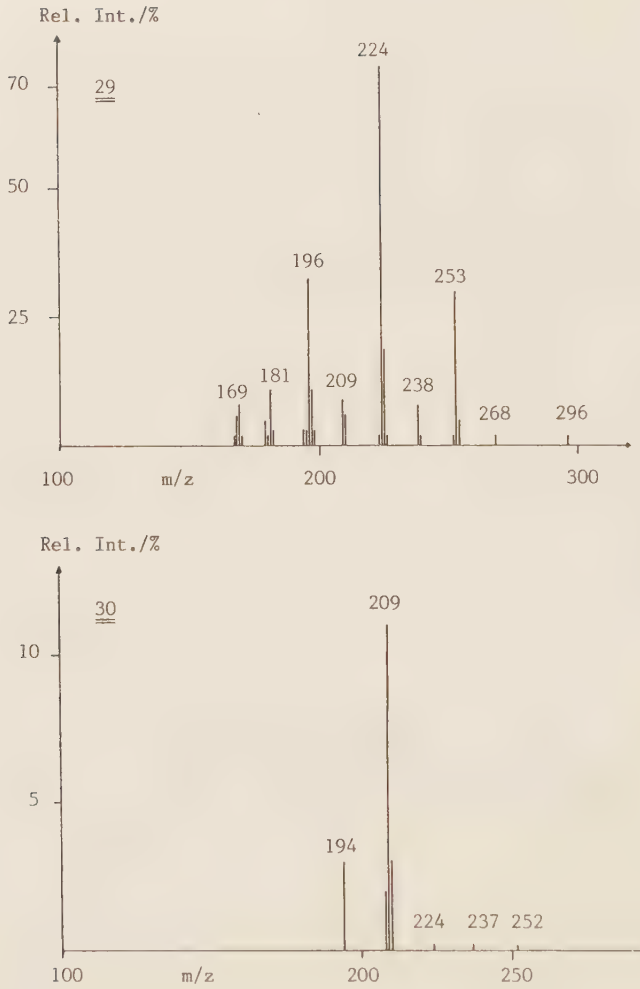
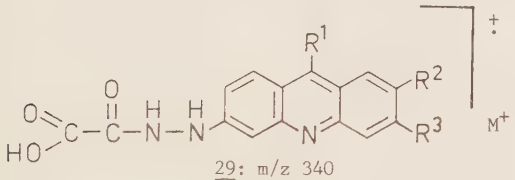


Abb. 3: Ausschnitte aus den Massenspektren von 29 und 30

Bei beiden Verbindungen findet man im Massenspektrum nicht den jeweils formal zu erwartenden Molekülpeak, sondern stattdessen ein Signal, das M^+-44 entspricht. Dies deutet auf eine Abspaltung von CO_2 hin, was sich mit den hypothetisch formulierten Strukturen in Einklang bringen läßt, denn es ist sehr wahrscheinlich, daß die Carbonsäuregruppe durch eine

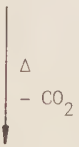
thermische Umwandlungsreaktion bei Aufnahme des Spektrums eliminiert wird[35]. Die Massendifferenz zum nächsten Signal beträgt 28. Hieraus ist zu schließen, daß der aus dem Oxalsäurehydrazid nach Decarboxylierung resultierende Aldehyd unter Decarbonylierung in das entsprechende Hydrazin übergeht. Auf das Vorliegen einer solchen Struktur weist eindeutig die weitere Fragmentierung hin, die sich aus der Abspaltung eines Bruchstücks der Masse 15 ergibt. Hierbei kann es sich um eine NH-Gruppe handeln, die für die Fragmentierung von N-Aminoverbindungen, wie Hydrazinen, charakteristisch ist[36]. Die hiernach erhaltenen Fragment-Ionen entsprechen den Molekülionen von 1 und 6.
Mit der Abspaltung einer weiteren NH-Gruppe könnten die nächstfolgenden Signale in beiden Spektren erklärt werden[37], wobei allerdings anzumerken ist, daß beim Massenabbau von 1 und 6 die Signale bei 238 bzw. 194 äußerst schwach bzw. gar nicht in Erscheinung treten.
Eine andere Erklärung für das Auftreten dieser Peaks könnte aus der Umsetzung der Diazoniumsalze mit Ascorbinsäure hergeleitet werden. So wäre denkbar, daß bei dieser Reaktion ein teilweiser Austausch der Diazoniumfunktion gegen Wasserstoff erfolgt und damit 20 bzw. 21 als Verunreinigung in 29 bzw. 30 für die erwähnten Massensignale verantwortlich wären.



29: m/z 340
30: m/z 296

29: $R^1 = NH_2$, $R^2 = OC_2H_5$, $R^3 = H$

30: $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = NH_2$

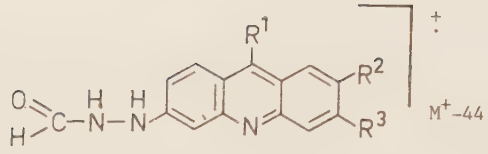


---

35 M. Hesse, H. Meier und B. Zeeh, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, S.325, 1979

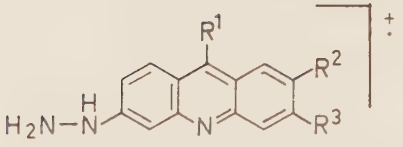
36 R.G. Gillis, Org. Mass Spectrom. 5, 1107 (1971)

37 R.G. Bolton, The Chemistry of Heterocyclic Compounds Vol.9 "Acridines", John Wiley & Sons New York, S.715, 1973



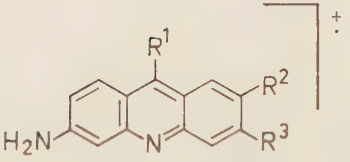
m/z 296 (29-44)
m/z 252 (30-44)

- CO



m/z 268 (29-44-28)
m/z 224 (30-44-28)

- NH

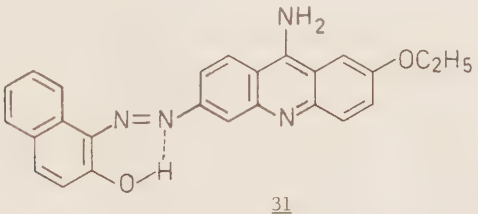


m/z 253 (29-44-28-15)
m/z 209 (30-44-28-15)

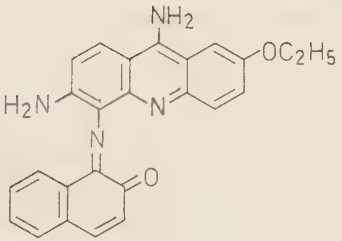
Diese Ergebnisse sprachen bezüglich der Umsetzung von Ethacridin (1) und Proflavin (6) mit Natriumnitrit erneut für den Ablauf einer Diazotierungsreaktion. Trotzdem waren zur zweifelsfreien Aufklärung der Reaktion zusätzliche Informationen unerläßlich.

3.3 Umsetzung mit Phenolen

Auch Umsetzungen der mit Nitrit behandelten Diaminoacridine mit Phenolen sind in der Literatur beschrieben worden[2]. Außer Hinweisen zur Farbigkeit wurden hier jedoch keine weiteren Angaben über die so entstehenden Produkte gemacht. Unter Berücksichtigung der diskutierten Arbeitshypothese war unter diesen Reaktionsbedingungen je nach Art eines intermediär entstehenden Produkts vom Typ 2 oder 4 (siehe S.3) entweder mit der Entstehung eines Azofarbstoffs 31 oder eines gefärbten Chinonimins 32 [38] zu rechnen.



31



32

Um dieses Problem zu klären, wurde daher in eigenen Untersuchungen diese Umsetzung zunächst mit β-Naphthol als Reaktionspartner wiederholt. Wieder verhinderte die Schwerlöslichkeit des dabei ausfallenden roten Rohproduktes die Reinigung und spektroskopische Charakterisierung. Immerhin war im Massenspektrum dieses Produkts ein Molpeak vorhanden, welcher aber eine Unter-

---

[38] H. Euler, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 39, 1035 (1906)

scheidung zwischen den möglichen Farbstoffen 31 und 32 nicht zuließ, da beide Verbindungen die gleiche Molmasse aufweisen.
Da im Falle der Entstehung von 31 die Schwerlöslichkeit dieser Verbindung möglicherweise mit der Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung zusammenhängen konnte, wurde für eine weitere Umsetzung 2,6-Dimethylphenol (33) ausgewählt. Der so entstandene Farbstoff zeigte tatsächlich bessere Löslichkeit und konnte durch Umkristallisation gereinigt werden.

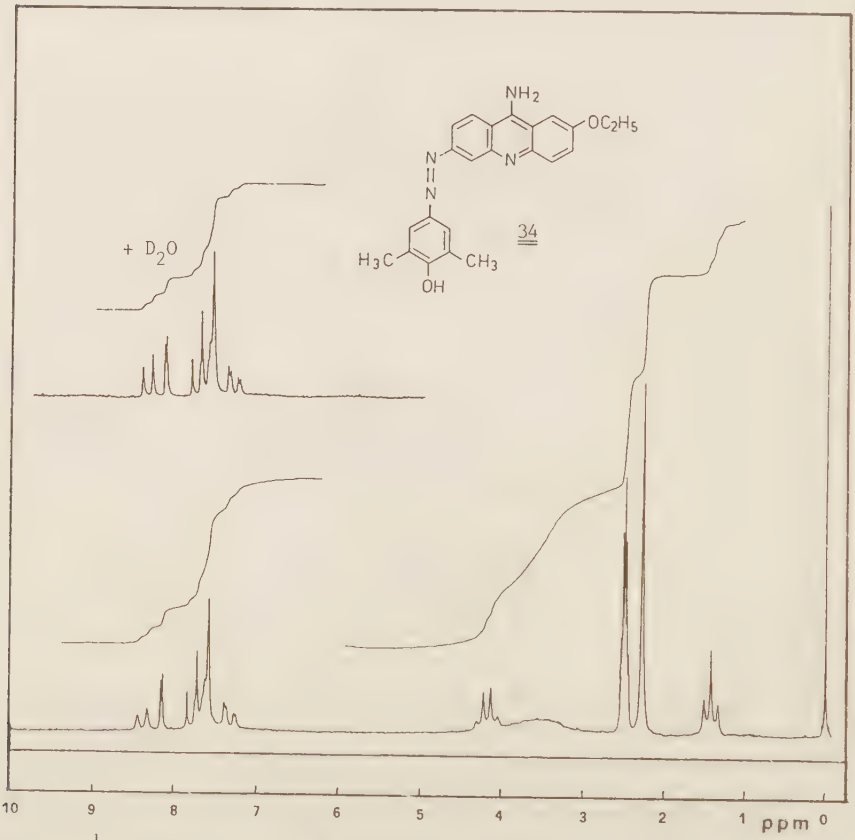
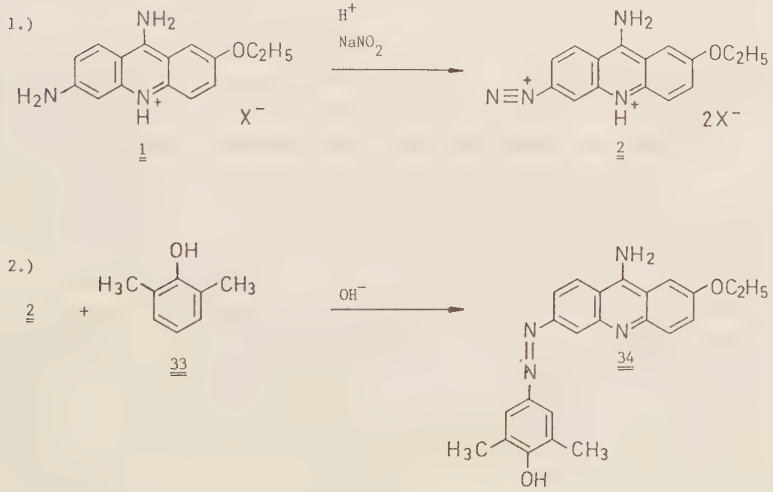


Abb. 4: ^{1}H-NMR-Spektrum von 34 in DMSO-d_6 (80 MHz)

Durch ^{1}H-NMR-Spektroskopie wurde die Struktur dieser Verbindung 34 wie folgt charakterisiert:

Die Integration der im Bereich von 8,5 - 7,3 ppm auftretenden Signale läßt auf elf Protonen schließen. Nach Schütteln mit D_2O verringert sich dieses Integral um den Betrag von drei Protonen.

Diese Daten lassen sich nur mit der Struktur eines Azofarbstoffs für 34 in Einklang bringen, weil lediglich in diesem Verbindungstyp ein Verhältnis von acht aromatischen zu drei austauschbaren Protonen vorliegt. Dagegen wäre für ein Chinonimin vom Typ 32 eine Relation von sieben aromatischen zu vier austauschbaren Protonen charakteristisch gewesen. Da der Protonenaustausch im oben genannten Bereich registriert wird, kann geschlossen werden, daß von den beiden Aminogruppen nur noch die am C-9 vorhanden ist. Die Umsetzung muß also an der Aminogruppe am C-6 erfolgt sein. Tatsächlich ist das Signal dieser Gruppe, das in den ^{1}H-NMR-Spektren der 6,9-Diaminoacridine 1, 8 und 14 zwischen 5,5 und 5,8 ppm in Erscheinung tritt, hier nicht vorhanden. Die Dubletts bei 8,45 und 8,21 ppm können den Wasserstoffatomkernen 8 und 5 des Acridingerüstes zugeordnet werden. Von 7,89 bis 7,64 ppm erscheinen als Multiplett neben der NH_2-Gruppe am C-9 und der phenolischen OH-Gruppe das H-4, H-1 und H-7 des Acridingerüstes sowie die beiden äquivalenten Protonen des Phenylrestes. H-3 kommt als Doppeldublett bei 7,38 ppm zur Resonanz. Voraussichtlich läuft daher folgender Reaktionsweg ab:



3.4 Isolierung und Strukturaufklärung des Reaktionsproduktes von Ethacridin mit Natriumnitrit

Nachdem die bisher beschriebenen Ergebnisse die Bildung eines Diazoniumsalzes als Ursache für die Rotfärbung von Ethacridin (1) unter Nitriteinwirkung nahegelegt hatten, wurden nunmehr Untersuchungen angeschlossen mit dem Ziel, die farbige Komponente direkt zu isolieren.

Dies sollte zunächst durch Umsetzung von 1 mit Amylnitrit in alkoholischer Lösung versucht werden. Hiermit wurde ein Verfahren gewählt, das Grandmougin und Smirous schon 1913 zur Gewinnung von diazotiertem Proflavin angegeben haben[16]. Allerdings werden in diesem Zusammenhang weder zur Herstellung noch zur Isolierung des Produktes experimentelle Angaben gemacht und als Beweis für die Struktur des Diazoniumsalzes ausschließlich eine quantitative Bestimmung des Stickstoffs bei Zersetzung angeführt.

Eine Übertragung dieser Methode auf die Umsetzung von Ethacridin (1) mit Amylnitrit war aber schon infolge der extrem schlechten Löslichkeit von 1 in salzsaurem Methanol nicht möglich. Aus diesem Grunde wurde diese Reaktion wieder im wäßrigen Milieu durchgeführt in der Hoffnung, das rote Reaktionsprodukt durch Aussalzen mit Natriumchlorid oder Ausfällung mit Ethanol rein zu erhalten. Die so gewonnenen Niederschläge erwiesen sich jedoch als so schwerlöslich, daß die weitere Reinigung der erwartungsgemäß sehr empfindlichen Substanz und die für den endgültigen Strukturbeweis geplante ^{1}H-NMR-spektroskopische Untersuchung aussichtslos erschienen. Aus einem IR-Spektrum dieses Rohprodukts konnte überdies kein Hinweis auf ein Diazoniumsalz entnommen werden.

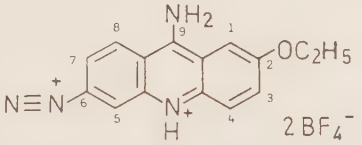
Eine im Zusammenhang mit der Isolierung von Diazoniumsalzen oft praktizierte Methode ist die Bildung von schwer wasserlöslichen Diazoniumtetrafluoroboraten[39]. Dieser Weg schien auch für das anstehende Problem besonders geeignet zu sein, weil einerseits so eine Umsetzung von 1 in rein wäßrigem Milieu erfolgen konnte und andererseits von dem Austausch des Chlorids gegen das Tetrafluoroborat-Ion eine Verbesserung der Löslichkeit des Reaktionsprodukts in organischen Lösungsmitteln zu erwarten war.

Tatsächlich konnte durch Zusatz von 35 proz. Tetrafluoroborsäure zur Reaktionslösung von 1 mit Nitrit ein roter Niederschlag gewonnen werden, dessen

---

[39] E. Wilke-Dörfurt und G. Balz, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 60, 115 (1927)

elementaranalytische Werte zwingend auf das Ditetrafluoroborat von $\underline{\underline{2}}$ hinwiesen.



$\underline{\underline{2}} \cdot BF_4 \cdot HBF_4$ *

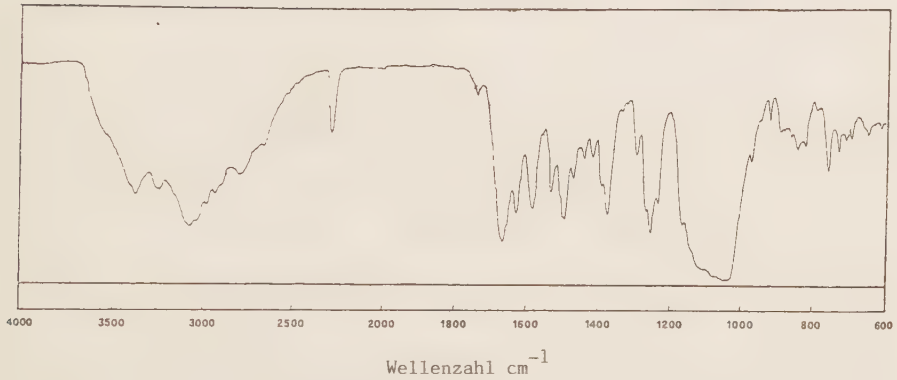


Abb. 5: IR-Spektrum von $\underline{\underline{2}} \cdot BF_4 \cdot HBF_4$ (KBr)

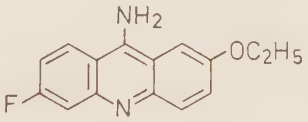
Im IR-Spektrum dieser Verbindung (Abb. 5) fällt eine deutliche Bande bei 2290 cm^{-1} auf, welche für die Valenzschwingungen der Dreifachbindung in Diazoniumgruppen charakteristisch ist[40] und somit als entscheidender Beweis für die Existenz eines Diazoniumsalzes gewertet werden konnte.

---

[40] L.J. Bellamy, The Infra-red Spectra of Complex Molecules, Chapman and Hall London, S.305, 1975

* Zum besseren Vergleich mit Ethacridin ($\underline{1}$) werden die Positionen des Acridingerüstes in $\underline{\underline{2}} \cdot BF_4 \cdot HBF_4$ abweichend von der IUPAC-Nomenklatur beziffert.

Im Massenspektrum war unter den Aufnahmebedingungen aufgrund der Instabilität von Diazoniumverbindungen kein Molekülpeak zu erwarten.
Der höchste Peak im Massenspektrum von $\underline{\underline{2}}\cdot BF_4\cdot HBF_4$ bei m/z 256 weist in der Tat weder auf $\underline{\underline{2}}$ noch auf das durch Abspaltung der Diazoniumgruppe entstehende Fragment mit der Massenzahl 237 hin.
Dieser zunächst überraschende Befund ließ sich am ehesten mit der Bildung eines Artefaktes erklären, das durch Austausch der Diazoniumgruppe gegen einen Substituenten der Massenzahl 19 entstanden war. Gemäß der präparativen Darstellung von Arylfluoriden aus Diazoniumtetrafluoroboraten durch trockenes Erhitzen[41,42] konnte diese Überlegung mit einer Substitution durch Fluor am C-6 und der darauf basierenden Entstehung von $\underline{\underline{35}}$ in Einklang gebracht werden.



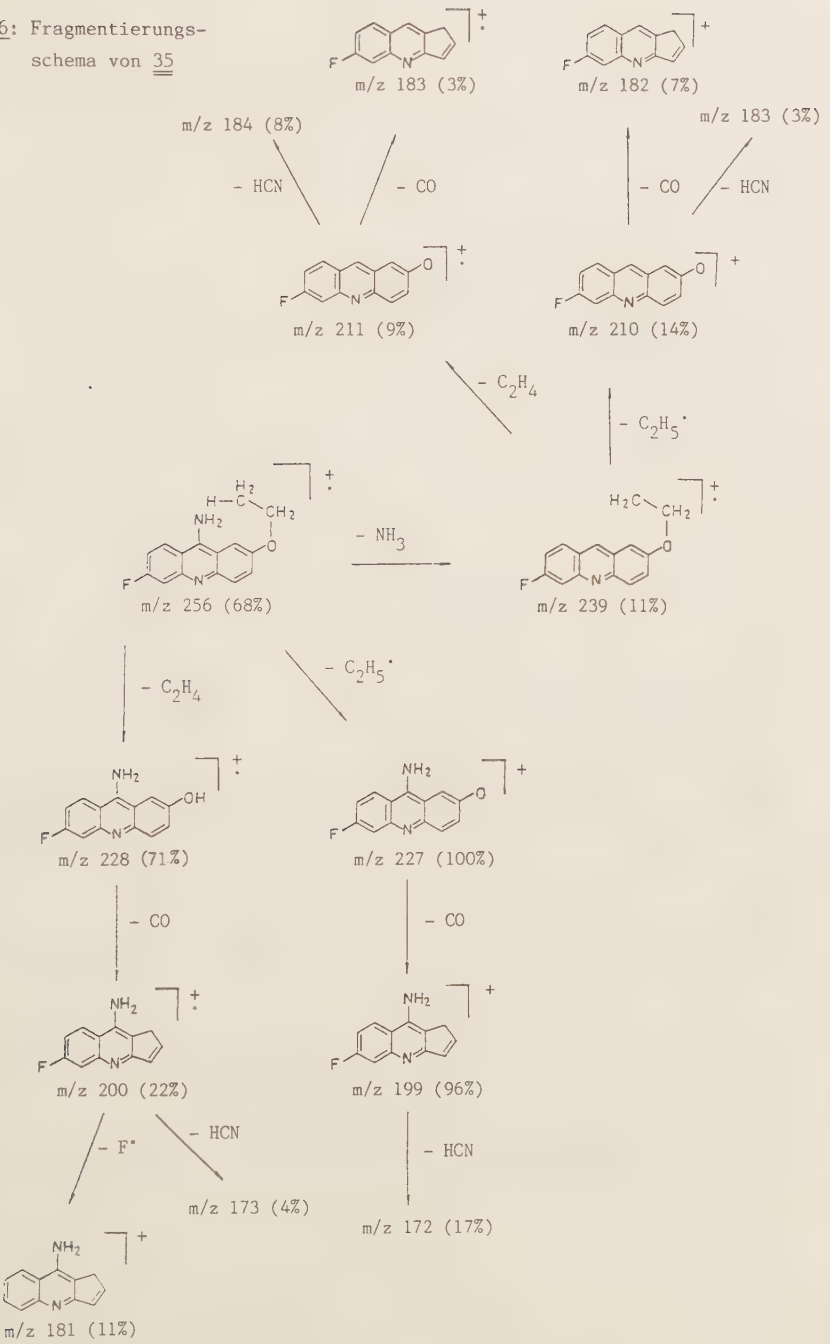
$\underline{\underline{35}}$

Wie Abbildung 6 zeigt, erfolgt die Fragmentierung von $\underline{\underline{35}}$ vermutlich in zwei Richtungen: beim Hauptabbauweg wird zuerst die Ethoxygruppe, beim Nebenweg zuvor die Aminogruppe eliminiert.

---

[41] G. Balz und G. Schiemann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 60, 1186 (1927)
[42] Siehe P.A.S. Smith, Lit.[13] S.162

Abb. 6: Fragmentierungsschema von 35



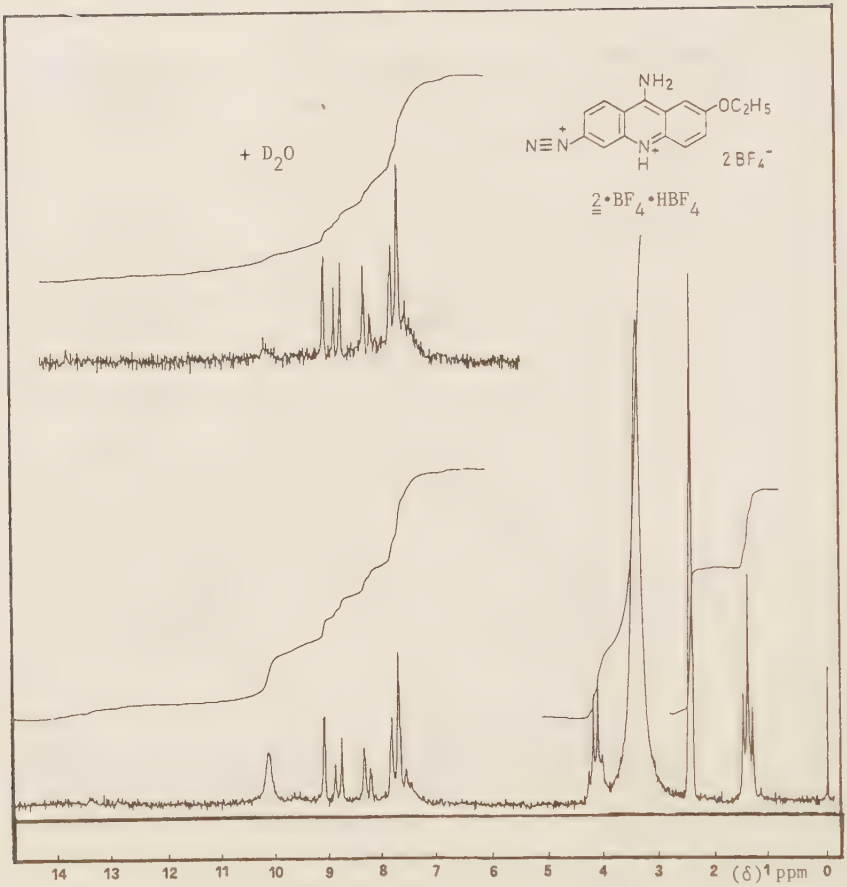


Abb. 7: ^{1}H-NMR-Spektrum von $\underline{2}\cdot BF_4\cdot HBF_4$ in DMSO-d_6 (80 MHz)

Neben den Resonanzen der Ethoxygruppe, einem Quadruplett bei 4,27 ppm und Triplett bei 1,46 ppm, erscheinen die Protonen des Acridingerüstes im Bereich von 9,5 bis 7,5 ppm. Zwei weitere Signale, die nach D_2O-Zugabe verschwinden, weisen auf ein Verhältnis von austauschbaren zu aromatischen Protonen von drei zu sechs hin. Diese Tatsache spricht eindeutig dafür, daß bei der Umsetzung von $\underline{1}$ mit Nitrit eine Diazotierung und nicht eine C-Nitrosierung stattgefunden hat. Von den austauschbaren Protonen wird das am Acridinstickstoff als breites Signal zwischen 14,00 und 11,00 ppm registriert, während die H-Atome der Aminogruppe am C-9 als Singulett bei 10,23 ppm auftreten.

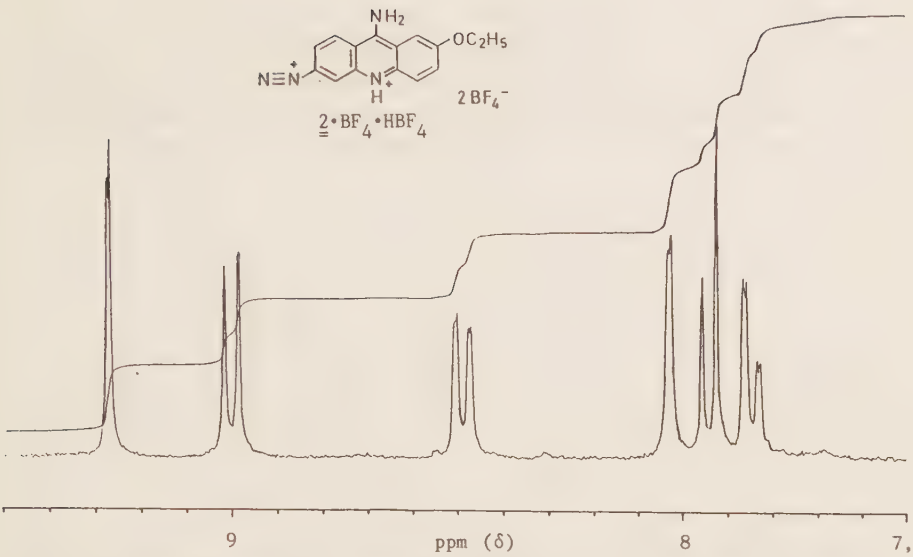


Abb. 8: ^{1}H-NMR-Teilspektrum (300 MHz, δ=7,5-9,5 ppm) von 2•BF_4•HBF_4 in DMSO-d_6

Tab. 2: ^{1}H-NMR-Daten der Acridingrundgerüstprotonen von 1•HCl in DMSO-d_6(80 MHz)

H-1	H-3	H-4	H-5	H-7	H-8
7,97 d	7,49 dd	7,79 d	6,71 d	6,89 dd	8,34 d

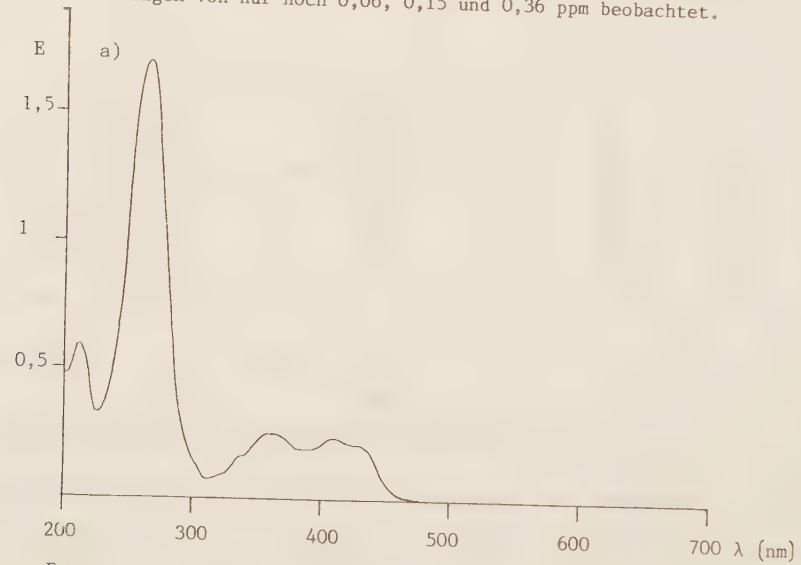
Wie aus Abb. 7 hervorgeht kann eine genaue Zuordnung der Signale des Spektrenbereichs von 9,5 bis 7,5 ppm erst nach Aufnahme des Spektrums bei höherer Feldstärke erfolgen. Vergleicht man die ^{1}H-NMR-Daten von 2•BF_4•HBF_4 mit denen von 1•HCl (Tab. 2), so fällt der deutliche Tieffeldshift der Protonen in Position 5,7 und 8 auf. Diese Beobachtung ist auf den stark elektronenziehenden Effekt der Diazoniumgruppe auf die Nachbarprotonen zurückzuführen[43].

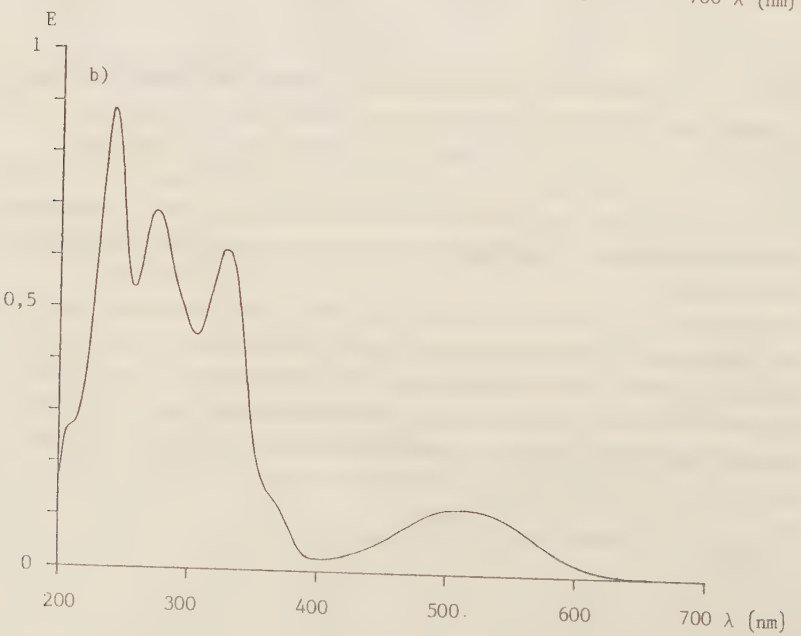
Im Vergleich zu 1•HCl erscheinen die Dubletts von H-5 und H-8 nun bei 9,27 und 9,00 ppm sowie das Doppeldublett von H-7 bei 8,49 ppm. Somit wird H-5 um 2,56 ppm und H-7 um 1,6 ppm zu tieferem Feld verschoben. Dagegen wirkt sich der Einfluß der Diazoniumgruppe auf das Proton in Position 8 schon wesentlich geringer aus, was in der Tieffeldverschiebung dieses H-Atoms von

---

[43] Siehe P.A.S. Smith, Lit.[13] S.147

nur noch 0,66 ppm zum Ausdruck kommt.
Der entschirmende Einfluß der Diazoniumgruppe auf die Protonen in Position 1, 4 und 3 ist wesentlich schwächer. Mit den Dubletts von H-1 und H-4 bei 8,03 bzw. 7,94 ppm und dem Doppeldublett von H-3 bei 7,85 ppm werden Tieffeldverschiebungen von nur noch 0,06, 0,15 und 0,36 ppm beobachtet.





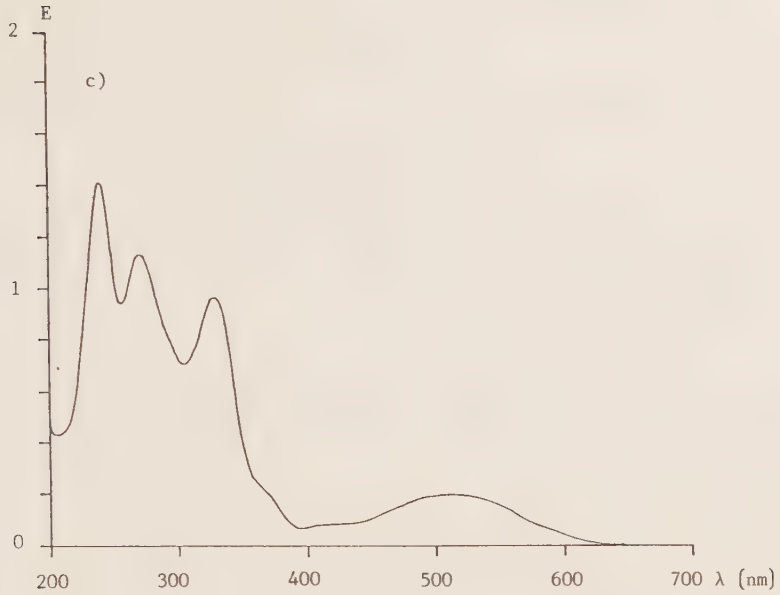
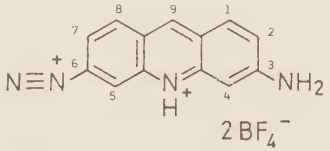


Abb. 9: a) UV/VIS-Spektrum von $\underline{\underline{1}}$•Lactat in 0,3 N HCl ($3{,}47 \cdot 10^{-5}$ Mol/l)
b) UV/VIS-Spektrum des mit äquimolaren Mengen an Natriumnitrit umgesetzten $\underline{\underline{1}}$•Lactat in 0,24 N HCl ($2{,}92 \cdot 10^{-5}$ Mol/l)
c) UV/VIS-Spektrum von $\underline{\underline{2}} \cdot BF_4 \cdot HBF_4$ in 0,3 N HCl ($4{,}49 \cdot 10^{-5}$ Mol/l)

Wie die abgebildeten UV/VIS-Spektren beweisen, konnte schließlich auch elektronenspektroskopisch gezeigt werden, daß der Umsetzung von $\underline{\underline{1}}$ mit Natriumnitrit in salzsaurem Milieu (Abb. 9b) die Bildung des Diazoniumsalzes $\underline{\underline{2}}$ (Abb. 9c) zugrunde liegt.

3.5 Isolierung und Strukturaufklärung des Reaktionsproduktes von Proflavin mit Natriumnitrit

Das aus Proflavin (6) mit Natriumnitrit entstehende Farbprodukt konnte in analoger Weise wie beim Ethacridin (1) hergestellt und als Tetrafluoroborat isoliert werden. Da auch die präparative Darstellung dieses Diazoniumsalzes 36 einen Nitritüberschuß erfordert, im Unterschied zur Umsetzung von 1 damit jedoch offensichtlich eine teilweise Diazotierung der zweiten Aminogruppe verbunden war [44], konnte 36 als elementaranalytisch reines Produkt erst durch schonende Umfällung gewonnen werden.



36•BF_4•HBF_4*

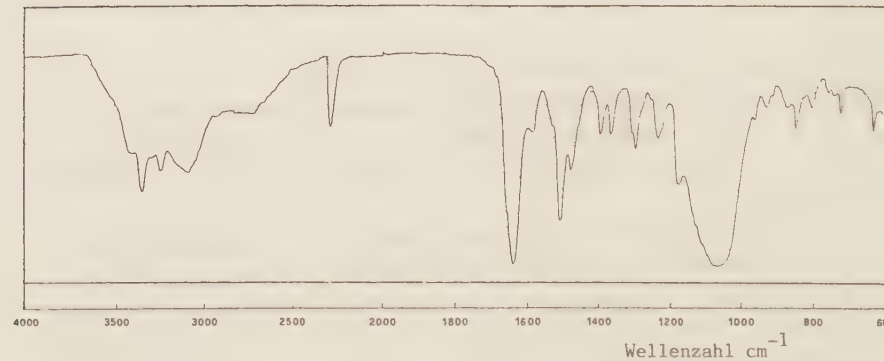


Abb. 10: IR-Spektrum von 36•BF_4•HBF_4 (KBr)

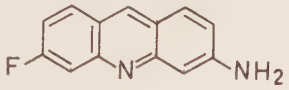
Wie bei 2 konnte ein erster Hinweis auf das Vorliegen eines Diazoniumsalzes durch das IR-Spektrum, das eine Bande bei 2290 cm^{-1} zeigt, erbracht werden.

---

[44] W. Firth und L.W. Yielding, J. Org. Chem. 47, 3002 (1982)

* Zum besseren Vergleich mit dem diazotierten Ethacridin werden die Positionen des Acridingerüstes in 36•BF_4•HBF_4 abweichend von der IUPAC-Nomenklatur beziffert.

Im Massenspektrum war erwartungsgemäß kein Molekülpeak vorhanden. Stattdessen deutete auch hier der höchste Peak bei m/z 212 auf das Artefakt 37 hin, das in Analogie zu 35 durch Fluorsubstitution der Diazoniumgruppe entstanden sein mußte.



37

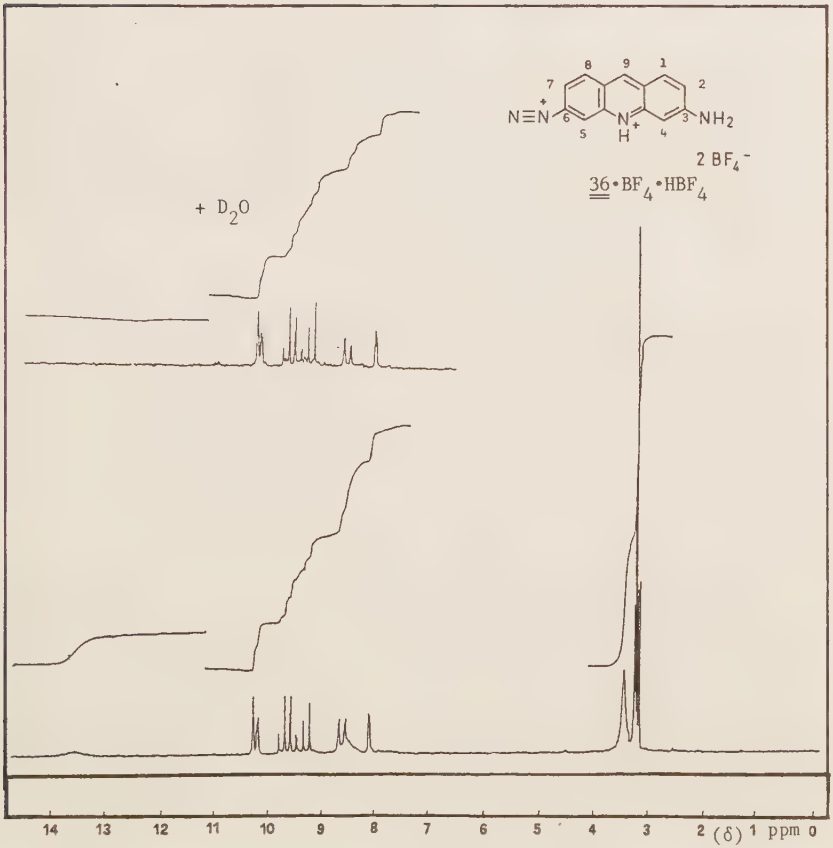


Abb. 11: ^{1}H-NMR-Spektrum von 36•BF_4•HBF_4 in Acetonitril-d_3 (80 MHz)

Abweichend von vorangegangenen ^{1}H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen, für die stets DMSO-d_6 gewählt worden war, erwies sich dieses Lösungsmittel wegen mangelhafter Auflösung der Signale für die ^{1}H-NMR-Spektroskopie von $\underline{\underline{36}}\cdot BF_4\cdot HBF_4$ als nicht zweckmäßig. Dagegen ermöglichte die Wahl von Acetonitril-d_3 die Aufnahme eines eindeutig interpretierbaren Spektrums.

Tab. 3: ^{1}H-NMR-Daten von a) $\underline{\underline{6}}\cdot HCl$ in DMSO-d_6 (80 MHz),
b) $\underline{\underline{6}}\cdot HBF_4$ in Acetonitril-d_3 (80 MHz) und
c) $\underline{\underline{36}}\cdot BF_4\cdot HBF_4$ in Acetonitril-d_3 (80 MHz)

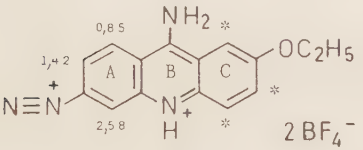
	H-1	H-2	H-4	H-5	H-7	H-8	H-9
a)	7,81 d	6,99 dd	6,85 d	6,85 d	6,99 dd	7,81 d	8,72 s
b)	7,79 d	6,99 dd	6,72 d	6,72 d	6,99 dd	7,79 d	8,64 s
c)	9,42 d	8,75 dd	8,25 d	10,32 d	9,66 dd	9,88 d	10,40 s

Wie die Werte der Tabelle 3 zeigen, fallen als Ausdruck der Symmetrie des Moleküls von $\underline{\underline{6}}$ die jeweils äquivalenten Protonen zu je einem Signal zusammen. Bei Aufhebung dieser strukturellen Symmetrie war daher im einfachsten Falle mit einer Verdopplung der Signale der vorher äquivalenten Protonen zu rechnen. Tatsächlich wurden im Spektrum von $\underline{\underline{36}}\cdot BF_4\cdot HBF_4$ statt der ursprünglich vier nunmehr sieben Signale für die entsprechenden Ringprotonen registriert. Wie aus Tabelle 3 deutlich ersichtlich ist, erscheinen sämtliche Signale dieser Protonen im Vergleich zur Ausgangsverbindung $\underline{\underline{6}}\cdot HX$ stark tieffeldverschoben. Diese Beobachtung steht im auffälligen Gegensatz zu Untersuchungen am Diazoniumsalz $\underline{\underline{2}}$, wobei im Vergleich mit der Ausgangsverbindung Ethacridin ($\underline{\underline{1}}$) ein deutlicher Tieffeldshift nur für die der Diazoniumgruppe benachbarten Ringprotonen H-5, H-7 und H-8 beobachtet werden konnte. Anfängliche Überlegungen, daß die Unterschiede im Protonenresonanzspektrum von $\underline{\underline{2}}$ und $\underline{\underline{36}}$ mit dem Lösungsmittel zusammenhängen konnten, wurden durch Aufnahme weiterer ^{1}H-NMR-Spektren von $\underline{\underline{1}}\cdot HBF_4$ und $\underline{\underline{2}}\cdot BF_4\cdot HBF_4$ in Acetonitril-d_3 widerlegt; denn, wie die folgenden Daten in Tabelle 4 beweisen, sind die entsprechenden Tieffeldverschiebungen in Acetonitril-d_3 nahezu identisch mit denen in DMSO-d_6 (s.S.29).

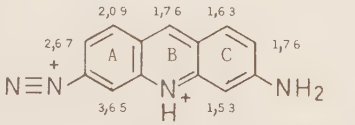
Tab. 4: ^{1}H-NMR-Daten von $\underline{\underline{1}}\cdot HBF_4$ und $\underline{\underline{2}}\cdot BF_4\cdot HBF_4$ in Acetonitril-d_3 (80 MHz)

	H-1 , H-3 , H-4	H-5	H-7	H-8
$\underline{\underline{1}}\cdot HBF_4$	7,62 - 7,26 als Multiplett	6,59 d	6,91 dd	7,87 d
$\underline{\underline{2}}\cdot BF_4\cdot HBF_4$	7,97 - 7,36 als Multiplett	9,17 d	8,33 dd	8,72 d

Zur besseren Veranschaulichung der in den Tabellen 3 und 4 zusammengefaßten Daten werden die Diazoniumsalze $\underline{\underline{2}}$ und $\underline{\underline{36}}$ im folgenden nochmals gegenübergestellt. Die den verschiedenen Positionen der Acridingerüste in $\underline{\underline{2}}$ und $\underline{\underline{36}}$ zugeordneten Zahlenwerte geben den jeweiligen Differenzbetrag der Tieffeldverschiebung in ppm an, der in Bezug auf die chemische Verschiebung der entsprechenden Ringprotonen in den Ausgangsverbindungen $\underline{\underline{1}}$ und $\underline{\underline{6}}$ bei diesen Diazoniumsalzen ermittelt wurde.



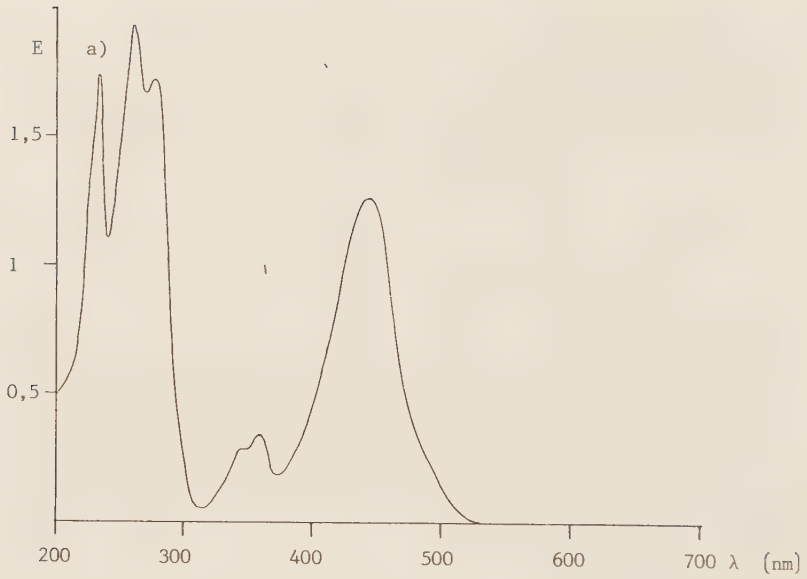
$\underline{\underline{2}}$

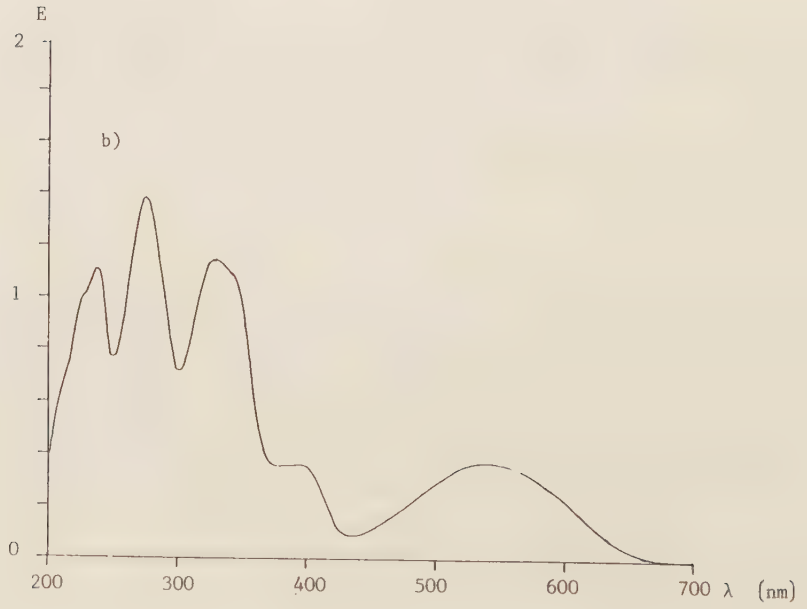


$\underline{\underline{36}}$

(* $\Delta\delta$ = 0,1 - 0,35 ppm)

Diese Ergebnisse legten den Schluß nahe, daß sich der Einfluß der Diazoniumgruppe in $\underline{\underline{36}}$ nicht nur auf die unmittelbare Umgebung dieses Substituenten wie bei $\underline{\underline{2}}$, sondern über das gesamte Acridingerüst erstreckt. Als Ursache hierfür könnte die Wechselwirkung zwischen der elektronenziehenden Diazoniumgruppe am Ring A und der als Elektronendonator fungierenden Aminogruppe am Ring C in $\underline{\underline{36}}$ angesehen werden. Ein vergleichbares push-pull-System über drei Ringe ist in $\underline{\underline{2}}$ nicht gegeben, da sich in dieser Verbindung die Aminogruppe am Ring B befindet und somit die Protonen am Ring C vom entschirmenden Einfluß der Diazoniumgruppe weitgehend ausgenommen bleiben.


E
a)
1,5
1
0,5
200
300
400
500
600
700 λ (nm)


E
2
b)
1
0
200
300
400
500
600
700 λ (nm)

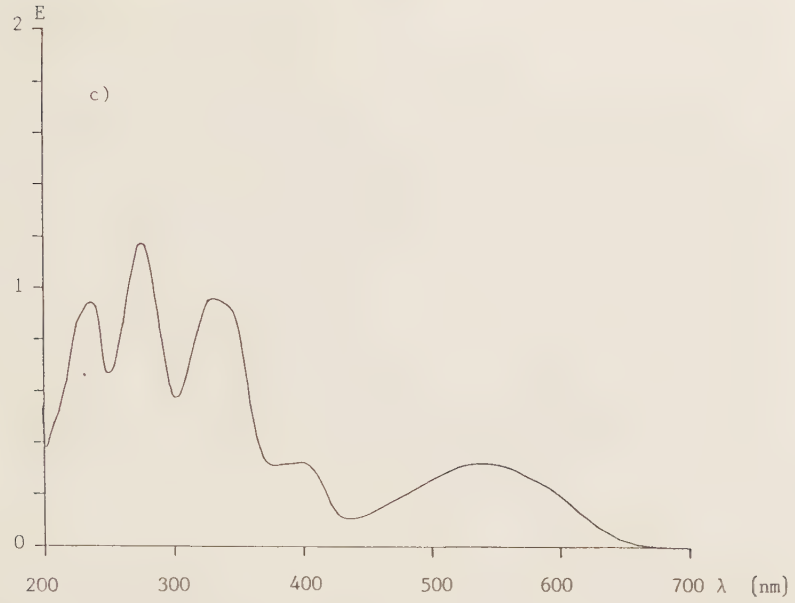


Abb. 12: a) UV/VIS-Spektrum von $\underline{\underline{6}}$•HCl in 0,3 N HCl ($6{,}67 \cdot 10^{-5}$ Mol/l)
b) UV/VIS-Spektrum des mit äquimolaren Mengen an Natriumnitrit umgesetzten $\underline{\underline{6}}$•HCl in 0,24 N HCl ($5{,}33 \cdot 10^{-5}$ Mol/l)
c) UV/VIS-Spektrum von $\underline{\underline{36}}$•$BF_4$•$HBF_4$ in 0,3 N HCl ($4{,}47 \cdot 10^{-5}$ Mol/l)

Daß der bei Umsetzung von $\underline{\underline{6}}$ mit Natriumnitrit in salzsaurem Milieu entstehende Farbstoff identisch ist mit $\underline{\underline{36}}$, konnte schließlich auch UV/Vis-spektroskopisch gezeigt werden.

3.6 Darstellung der Fluor-Derivate 35 und 37 aus den Diazoniumsalzen 2 und 36

Zur Bestätigung der Ergebnisse bei der massenspektroskopischen Untersuchung von 2 und 36 wurden anschließend aus den jeweiligen Diazoniumtetrafluoroboraten die entsprechenden Fluor-Derivate 35 und 37 dargestellt. Als hierfür geeignete Methode erwies sich die thermische Zersetzung der Tetrafluoroborate von 2 und 36 in einem hochsiedenden organischen Lösungsmittel wie z.B. Xylol[45,46].

In den Massenspektren der fluorierten Produkte 35 und 37 wurden bei m/z 256 bzw. 212 die jeweils erwarteten Molpeaks registriert. Somit lag der Schluß nahe, daß die mit diesen Werten identischen höchsten Signale in den Massenspektren von 2 und 36 von den Fluor-Derivaten herrühren mußten, die aus den jeweiligen Diazoniumsalzen durch thermische Zersetzung entstanden waren. Darüber hinaus konnten als Beweis für diese Umwandlung auch die Fragmentierungsmuster der Massenspektren von 2 und 35 sowie 36 und 37 herangezogen werden.

Im übrigen konnte die Fluorsubstitution in diesen Verbindungen zusätzlich durch die ^{1}H-NMR-Spektren verdeutlicht werden; denn als Folge der hier hinzukommenden ^{1}H-^{19}F-Kopplung war im Vergleich mit den Ausgangsverbindungen 2 und 36 das Aufspaltungsmuster der Signale der dem Fluor benachbarten Protonen wesentlich komplexer[47].

---

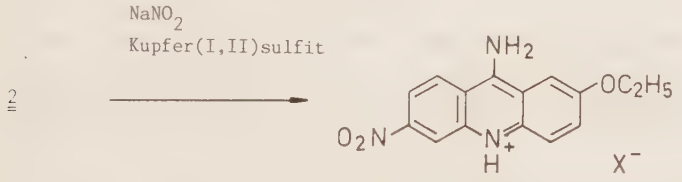
[45] A. Roe und G.F. Hawkins, J. Am. Chem. Soc. 71, 1785 (1949)

[46] A. Roe und C.E. Teague jr., J. Am. Chem. Soc. 73, 687 (1951)

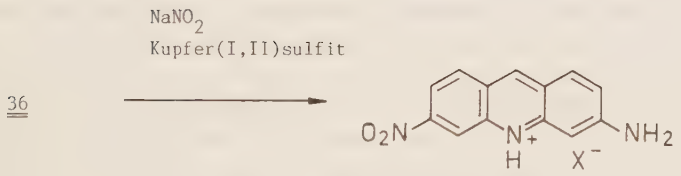
[47] Siehe M. Hesse, H. Meier und B. Zeeh, Lit.[35] S.166

3.7 6-Nitro-aminoacridin-Derivate

Im Zusammenhang mit der Suche nach einer Erklärung für die Farbigkeit der Diazoniumsalze 2 und 36 war die Untersuchung auch solcher Aminoacridin-Derivate angezeigt, in denen die Diazoniumgruppe durch einen anderen stark elektronenziehenden Substituenten ausgetauscht war. Hierzu boten sich die entsprechenden Nitro-Derivate an. Diese wurden nicht durch Totalsynthese[48], sondern mit Hilfe der Nitro-Sandmeyer-Reaktion aus den nunmehr leicht zugänglichen Diazoniumsalzen hergestellt[49,50].



38



39

Wie ein Vergleich der Elektronenspektren zwischen Ethacridin (1•HX) und 38•HBF_4 sowie Proflavin (6•HX) und 39•$HClO_4$ ergab, ist mit dem Austausch der Amino- gegen eine Nitrogruppe erwartungsgemäß eine bathochrome Verschiebung des jeweils langwelligsten Maximums verbunden. Gemessen an dem betreffenden Einfluß der Diazoniumgruppe ist aber dieser Effekt, wie die nachfolgende Tabelle zeigt, bei den entsprechenden Nitro-Derivaten weniger stark ausgeprägt.

---

48 A. Kleemann und J. Engel, Pharmazeutische Wirkstoffe, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, S.366, 1982

49 T. Sandmeyer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 20, 1494 (1887)

50 Siehe Houben-Weyl, Lit.[21] S.836

Tab. 5: Angabe des jeweils langwelligsten Maximums der in Wasser vermessenen Diaminoacridin-, Diazonio-aminoacridin- und Nitro-aminoacridin-Derivate

Verbindung	langwelligstes Absorptionsmaximum
1•Lactat	410 nm
2•BF_4•HBF_4	514 nm
38•HBF_4	444 nm
6•HCl	440 nm
36•BF_4•HBF_4	540 nm
39•$HClO_4$	488 nm

Es ist zu vermuten, daß diese Tatsache als Ausdruck der unterschiedlichen Elektronenaffinität dieser Substituenten gewertet werden muß[51].
Auch die ^{1}H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen sind mit den vorstehenden Ergebnissen im Einklang. Wie bei den Diazoniumsalzen bewirkt zwar auch die Nitrogruppe bezogen auf die ^{1}H-NMR-Daten von 1•HCl und 6•HCl eine merkliche Tieffeldverschiebung der ihr benachbarten Protonen, doch im Vergleich mit den Diazoniumsalzen 2 und 36 kommt dieser Effekt bei den Nitro-Derivaten 38•HBF_4 und 39•$HClO_4$ wesentlich schwächer zum Ausdruck. So beträgt der Unterschied der Signale von H-5 und H-7 zwischen 1•HCl und 2•BF_4•HBF_4 2,56 bzw. 1,6 ppm, wohingegen für diese Protonen in 38•HBF_4 nur noch eine Tieffeldverschiebung von 1,83 bzw. 1,34 ppm gegenüber 1•HCl festgestellt wird.
Eine genaue Bestimmung der Resonanzlage der zur Nitrogruppe ortho-ständigen Protonen in 39•$HClO_4$ ist nicht möglich, da die Signale dieser Protonen mit denen von H-1 und H-8 als Multiplett zusammenfallen. Dennoch erscheint dieses zwischen 8,64 und 8,06 ppm registrierte Multiplett ebenfalls bei deutlich tieferer Resonanzlage als die entsprechenden Protonen in 6•HCl (s.S.34).

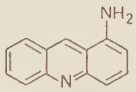
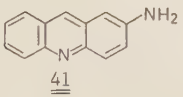
---

[51] B.A. Bolto, M. Liveris und J. Miller, J. Chem. Soc. 1956, 750

3.8 Diskussion über die Ursachen der Farbigkeit der Diazoniumsalze vom Ethacridin und Proflavin

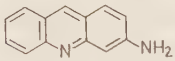
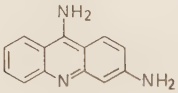
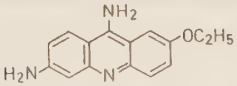
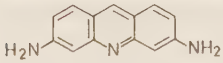
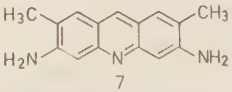
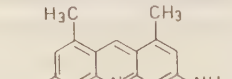
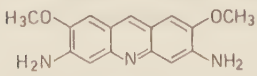
Die Untersuchungen zur Strukturaufklärung der bei Umsetzung von Ethacridin (1) und Proflavin (6) mit Natriumnitrit entstehenden Verbindungen haben eindeutig bewiesen, daß das jeweils resultierende farbige Reaktionsprodukt ein Diazoniumsalz ist. Die entscheidende Frage in diesem Zusammenhang lautet daher, ob allein die chemische Konstitution der entsprechenden Produkte die Färbung bedingt oder ob darüber hinaus noch zusätzliche Effekte zur Deutung dieses Phänomens herangezogen werden müssen.
Zur Erörterung dieser Problematik empfiehlt sich eine Betrachtung des Reaktionsverhaltens weiterer Mono- und Diaminoacridine unter Diazotierungsbedingungen: In der Literatur werden folgende, in Tabelle 6 aufgeführte Substanzen beschrieben, die alle mit Nitrit reagieren, was aus der anschließenden Kupplung mit β-Naphthol zu folgern ist. In Tabelle 6 wird die Farbe der jeweiligen Acridin-Derivat-Lösungen vor (sofern dazu Angaben in der Literatur gemacht werden) und nach Nitrit-Zusatz sowie die Färbung des Azofarbstoffs mit β-Naphthol angegeben, deren Auftreten als Indiz dafür gewertet wird, daß zuvor mit Nitrit das jeweilige Acridin-Derivat diazotiert worden ist.

Tabelle 6:

Verbindung	Farbe der Lösung ohne Nitrit	Farbe der Lösung mit Nitrit	Umsetzung mit β-Naphthol	Lit.
 40	gelb	gelb	kirschrot	52
 41	——	orange	scharlachrot	52

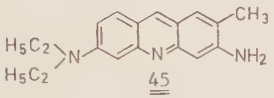
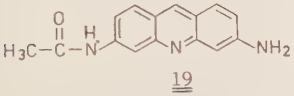
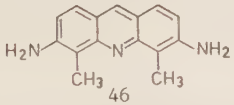
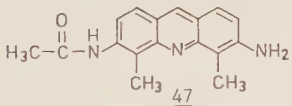
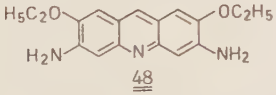
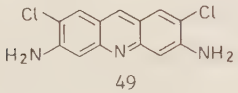
52 Siehe A. Albert, Lit.[14] S.290

Fortsetzung der Tab. 6

Verbindung	Farbe der Lösung ohne Nitrit	Farbe der Lösung mit Nitrit	Umsetzung mit β-Naphthol	Lit.
 21	gelb	gelb	portweinrot	52
 42	hellgelb	orange	orangerot	53
 1	gelb	kirschrot	dunkelrot	—
 6	orange	violett	blau	—
 7	gelborange	purpur	rot	1
 43	orange	violett	rot	1
 44	———	rot	scharlachrot	1

[53] A. Albert und W. Linell, J. Chem. Soc. 1936, 1614

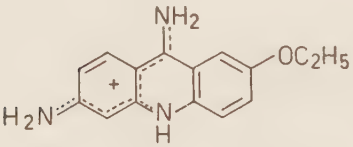
Fortsetzung der Tab. 6

Verbindung	Farbe der Lösung ohne Nitrit	Farbe der Lösung mit Nitrit	Umsetzung mit β-Naphthol	Lit.
 45	orange	intensiv blau	scharlachrot	1
 19	orange	rot	rot	53
 46	———	erst flüchtig violett, dann gelbe Lösung	dunkelrot	1
 47	orange	gelb	dunkelrot	1
 48	orange	keine Farbänderung	scharlachrot	1
 49	———	keine Farbänderung	scharlachrot	1

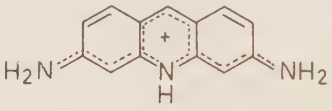
Aus dieser Tabelle kann entnommen werden, daß 3,6- und 3,9-Diaminoacridine in der Regel bei Umsetzung mit Nitrit in saurem Milieu farbige Lösungen ergeben. Ebenso sollen sich auch 3,8-Diaminoacridine verhalten[1]. Dahingegen besitzen alle Monoaminoacridine[1] und 3,7- bzw. 2,7-Diaminoacridine[1] diese Fähigkeit nicht. Damit das Diazoniumsalz eines Acridin-Derivates intensiver gefärbt ist als das entsprechende Amin, muß also im Molekül an einer bestimmten Position eine zweite Aminogruppe fixiert sein.

Sofern ein Zusammenhang zwischen der Farbigkeit der Diazoniumsalze und ihrer chemischen Konstitution besteht, müßten diese Verbindungen einer bestimmten Farbstoffklasse zuzuordnen sein.

Gemäß der Einteilung nach Rys-Zollinger[54] zählen die 3,6- und 3,9-Diaminoacridine, aus denen die farbigen Diazoniumsalze hergestellt werden können, zu den Farbstoffen mit Polymethinstruktur, den Cyaninen[55]. Die Kationen vom Ethacridin (1) und Proflavin (6) lassen sich folgendermaßen als mesomeriestabilisierte Systeme formulieren, wobei die Möglichkeit, für ein Molekül mesomere Grenzzustände zu postulieren, als Hinweis auf seinen Polymethincharakter verstanden wird:

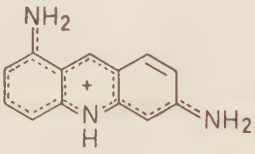


1



6

Ein vergleichbares mesomeriestabilisiertes System ist auch bei den 3,8-Diaminoacridinen gegeben:



50

Für 3,7- und 2,7-Diaminoacridine kann eine derartige Mesomerie unter Einbeziehung beider Aminogruppen nicht mehr formuliert werden.

Der Austausch einer Amino- gegen eine Diazoniumgruppe verändert das Polymethinsystem der Diaminoacridine dahingehend, daß nun ein wesentlich starker elektronenziehender Substituent als terminale Gruppe des Polymethin-Chromophors fungiert. In die Einteilung organischer Farbstoffe nach Rys-Zollinger lassen sich die farbigen Diazoniumsalze aber nicht mehr einordnen. Bei einer Klassifizierung nach Griffiths[54], die sich an dem farberzeugenden Absorptions-

---

[54] W. Kratzert und R. Peichert, Farbstoffe, Quelle & Meyer Heidelberg, S.29, 1981

[55] K. Görlitzer, Pharm. Unserer Zeit 5, 145 (1976)

system orientiert, wären hingegen die farbigen Diazoniumsalze - aber auch die Diaminoacridine - zur Klasse der Donor-Acceptor-Chromogene zu rechnen. Doch bleibt auch hier die Frage, warum trotz gleichbleibender Kettenlänge das push-pull-System der Diazoniumsalze eine längerwelligere Absorption zeigt als das der jeweiligen Diaminoacridine.

Dagegen ist zu vermuten, daß die diazotierten 3,6-Diaminoacridine deshalb bei längerer Wellenlänge absorbieren als die 3,9-Derivate, weil die in Wechselwirkung stehenden Gruppen bei den 3,6-Derivaten über eine größere Anzahl von Kettengliedern miteinander verknüpft sind und folglich deren mesomeriestabilisiertes System länger ist. Hierauf deuteten auch die ^{1}H-NMR-Untersuchungen hin, die mit den Diazoniumsalzen 2 und 36 durchgeführt wurden (s.S.35). Diese verdeutlichten, daß sich der elektronenziehende Effekt der Diazoniumgruppe beim diazotierten Ethacridin nur auf die chemische Verschiebung der benachbarten Protonen in Position 5, 7 und 8 auswirkt, während beim diazotierten Proflavin der entschirmende Einfluß des Diazoniumsubstituenten in einem Tieffeldshift sämtlicher Signale der Acridingerüstprotonen zum Ausdruck kommt. Daraus wurde der Schluß gezogen, daß bei den Diazoniumsalzen 2 und 36 eine Wechselwirkung zwischen der Diazoniumgruppe und dem Aminosubstituenten bestehen müsse.

Allerdings könnte die Tatsache, daß die Diazotierung der letzten vier in Tabelle 6 aufgeführten Diaminoacridine keine Farbänderung hervorruft, die Vermutung nahelegen, daß die Farbigkeit der Diazoniumsalze nicht allein mit ihrer chemischen Konstitution zusammenhängt. Denn es ist unverständlich, warum Halogen-, Alkyl- und Alkoxy-Substituenten einen derart auffälligen Einfluß auf den Grundchromophor ausüben sollten.

Als Erklärung für diese Ausnahmen bietet sich eventuell folgende andere Hypothese an: So ist bekannt, daß Diazoniumsalze in der Lage sind, mit Polycyclen Charge-Transfer-Komplexe auszubilden[56,57]. Daher könnte die Farbigkeit von 2 und 36 auch auf intermolekularen Wechselwirkungen beruhen, indem sich mindestens zwei Moleküle dieser Verbindungen so überlagern, daß ein Ladungsaustausch zwischen den Diazonium- und freien Aminogruppen stattfinden kann.

---

[56] H.G.O. Becker, G. Schukat und M.G. Kuzmin, J. Prakt. Chem. 317, 229 (1975)

[57] H. Zollinger, Chimia 22, 12 (1968)

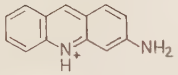
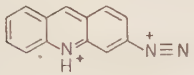
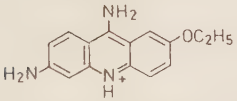
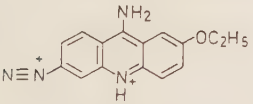
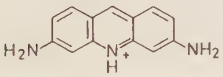
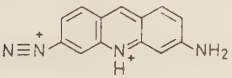
Außerdem könnte diese Hypothese auch eine Erklärung dafür geben, warum bei einigen substituiert vorliegenden Diaminoacridinen eine Farbänderung nach Diazotierung ausbleibt. Da nämlich die Ausbildung von Komplexen eine räumliche Annäherung der Moleküle voraussetzt, ist es durchaus denkbar, daß dies durch Substituenten in bestimmten Positionen des Acridingerüstes verhindert wird.
Als ein Beweis für das Vorliegen derartiger Komplexe könnte das Verschwinden der Farbe bei hoher Verdünnung der entsprechenden Diazoniumsalzlösung gewertet werden, da die Assoziation von Molekülen konzentrationsabhängig ist. Tatsächlich scheint die Farbintensität stark verdünnter Ethacridindiazoniumsalz-Lösungen nicht mehr proportional zur Konzentration zu sein. Es ist allerdings nicht zu entscheiden, ob die mit zunehmender Verdünnung vom jeweiligen Sollwert abweichende Extinktionsabnahme mit einem Zerfall des vermuteten Komplexes oder der Zersetzung des Diazoniumsalzes zusammenhängt.

Eine Klärung der zentralen Frage, ob die Farbigkeit der Diazoniumsalze 2 und 36 durch die Struktur dieser Verbindungen bedingt oder aufgrund intermolekularer Wechselwirkungen verursacht wird, versprachen quantenchemische Berechnungen des langwelligsten Maximums der untersuchten diazotierten Acridine.
Die Berechnungen mit Hilfe des PPP-SCF-CI-Programms nach Greenwood unter Verwendung des Parametersatzes nach Griffiths wurden für 3-Aminoacridin (21), Ethacridin (1) und Proflavin (6) sowie für die jeweils diazotierten Verbindungen durchgeführt*.
Wie Tabelle 7 zeigt, stehen die Ergebnisse dieser Berechnungen mit den experimentellen Daten für die langwelligsten Absorptionsmaxima der untersuchten Verbindungen recht gut in Einklang.
So konnten auf der Basis dieser Berechnungen nicht nur die Rotverschiebung des langwelligsten Maximums von 2 und 36 gegenüber den jeweiligen Ausgangsverbindungen, sondern auch die Unterschiede der im VIS-Bereich registrierten Absorptionsmaxima von 2 und 36 in der Größenordnung bestätigt werden.
Für das 3-Aminoacridin wird in Übereinstimmung mit den experimentellen Daten nach Diazotierung kein bathochromer Shift für das langwelligste Maximum berechnet.

---

* Dank an Prof. Dr. H.D. Martin und Dipl.-Chem. J. Keul, Institut für Organische Chemie I, Universität Düsseldorf

Tab. 7:

Verbindung	λ max (exp.) in nm	λ max (PPP) in nm
	450	445
	448	447
	410, 430 sh	389
	514	494
	440	460
	540	520

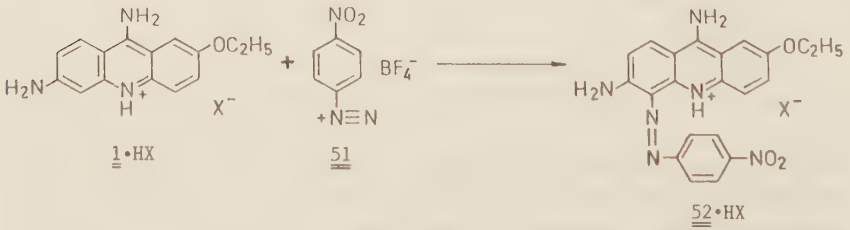
Aufgrund dieser Befunde kann angenommen werden, daß die Farbigkeit der Diazoniumsalze 2 und 36 durch die Struktur dieser Verbindungen bedingt wird; andererseits ist es im Hinblick auf die in Tabelle 6 aufgeführten Ausnahmen (46 - 49) nicht möglich, intermolekulare Wechselwirkungen wie z.B. Charge-Transfer-Komplexe oder auch Stapeleffekte als Ursache für die beobachtete Färbung völlig auszuschließen.

4 Umsetzung von Ethacridin (1) und Proflavin (6) mit Diazoniumsalzen

Von den vorgestellten Hypothesen zur Entstehung der Farbe bei der Umsetzung von 1 mit Nitrit ging u.a. eine von der Annahme aus, daß diazotiertes Ethacridin mit noch unverändertem 1 zu einem Azofarbstoff kuppelt. Obwohl diese Theorie nunmehr eindeutig widerlegt werden konnte, war dennoch von Interesse, ob Ethacridin (1) wie auch Proflavin (6) mit Diazoniumsalzen umgesetzt werden können. Aufgrund ihres push-pull-Charakters war, wie bei den Halogenierungsreaktionen, mit einer Substitution an den jeweils aktivierten Positionen zu rechnen.

Schon seit 1943 sind therapeutisch wirksame Azoverbindungen von Acridinen bekannt[58,59]. Als Substitutionsorte werden hier das C-8 in 1 und das C-2 in 6 genannt. Da diese Verbindungen durch Kupplung der Aminoacridine mit diazotierten Anilinen hergestellt worden sein sollen[14], stehen diese Ergebnisse im Gegensatz zu bisherigen Untersuchungen, nach denen elektrophile Substitutionen bei 1 am C-5 und bei 6 am C-4 und C-5 erfolgen.

Zur Klärung dieses Widerspruchs wurden daher Ethacridin (1) und Proflavin (6) mit unterschiedlichen Diazoniumsalzen umgesetzt. Von den eingesetzten Diazoniumsalzen - diazotiertem p-Chloranilin, p-Phenetidin, p-Nitranilin und diazotierter Sulfanilsäure - führte lediglich die Umsetzung von p-Nitrobenzoldiazoniumtetrafluoroborat (51) mit 1 wie auch 6 zu einem jeweils einheitlichen Endprodukt in zufriedenstellender Ausbeute. Der Strukturbeweis wurde mit den Basen der entstandenen Farbstoffe durchgeführt.



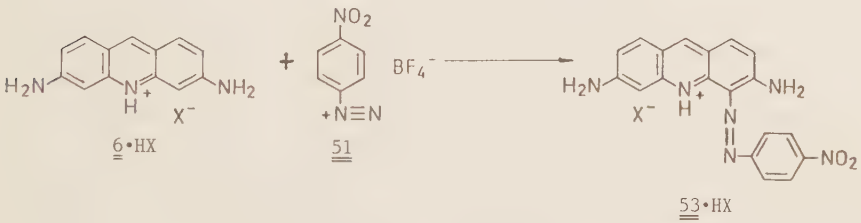
1•HX 51 52•HX

58 Wm.S. Jones und Wm. Braker, US-Pat. 2,309,118 (1943); ref. : C.A. 37, 3883,1 (1943)

59 F. Proescher und V.M. Sycheff, US-Pat. 2,318,968 (1943); ref. : C.A. 37, 6094,9 (1943)

Die ^{1}H-NMR-Daten des Reaktionsproduktes von 1 mit 51 weisen eindeutig auf die Entstehung von 52 hin. Für eine Substitution des Acridingerüsts spricht das Verhältnis von neun aromatischen zu vier austauschbaren Protonen. Daß die Reaktion am C-5 stattgefunden hat, läßt sich zum einen aus dem Fehlen des Signals für H-5 und zum anderen aus dem vom ursprünglichen Doppeldublett zum Dublett vereinfachten Signal für H-7 entnehmen. Darüber hinaus zeigen die Lage der Acridingerüstprotonensignale und ihre Aufspaltungsmuster große Ähnlichkeit mit den entsprechenden Daten der ^{1}H-NMR-Spektren von 8 und 14, die am C-5 einen Halogensubstituenten tragen.

Da in Analogie zur Halogenierung für 6 grundsätzlich sowohl am C-4 wie auch am C-5 eine Kupplung denkbar war, wurde ein Äquivalent dieser Verbindung mit zwei Äquivalenten 51 umgesetzt. Im Gegensatz zum Reaktionsverlauf mit 1 fiel 53 bereits während der Zugabe des Diazoniumsalzes 51 zum Ansatz als Niederschlag an.



6•HX 51 53•HX

Wie ein Vergleich der ^{1}H-NMR-Spektren von dieser Substanz mit denen der halogenierten Derivate 9 und 15 zeigt, muß die Umsetzung von Proflavin (6) mit 51 zu einem Produkt 53 mit unsymmetrischer Struktur geführt haben. Dies geht aus der unterschiedlichen Resonanzlage der Signale für H-1 und H-8 sowie H-2 und H-7 hervor; denn im Falle einer doppelten Substitution hätten diese als äquivalente Protonen wie bei 15 (s.S.9) als zwei Dubletts in Erscheinung treten müssen. Zusätzlich wird die Struktur von 53 auch dadurch bestätigt, daß das Verhältnis von aromatischen zu austauschbaren Protonen zehn zu vier beträgt, während ein disubstituiertes Produkt eines von dreizehn zu vier aufgewiesen hätte.

Diese zur Bildung der Dihalogenverbindungen 9 und 15 im Gegensatz stehende Monosubstitution von 6 mag damit zusammenhängen, daß 53 während der Umsetzung ausfällt und somit einer weiteren Substitution entzogen wird. Es

ist allerdings auch denkbar, daß durch Kupplung am C-4 das C-5 für eine weitere Reaktion desaktiviert wird.
Somit zeigt sich, daß auch bei Umsetzung von Ethacridin (1) und Proflavin (6) mit einem Diazoniumsalz eine Substitution an den nach dem push-pull-Konzept aktivierten Positionen der Moleküle stattfindet.

5 Untersuchungen zur Identitätsreaktion von Ethacridinlactat mit wäßriger Iod-Lösung nach dem Deutschen Arzneibuch

Eine weitere Identitätsprüfung auf Ethacridinlactat (1•Lactat) wird unter Punkt B der entsprechenden Monographie im Deutschen Arzneibuch (8. Ausgabe) nach folgender Vorschrift durchgeführt[9]:

> " Die Verdünnung von 0,1 ml Prüflösung mit 2 ml Wasser färbt sich nach Zusatz von 0,1 ml 0,01 N-Iod-Lösung dunkelgrün unter allmählicher Abscheidung eines schwarzen Niederschlags, der sich in Ethanol 90% RN löst. "

Diese durch Farbvertiefung und Niederschlagsbildung gekennzeichnete Reaktion wird auch im Österreichischen Arzneibuch für Acridin-Derivate wie 1•Lactat[7] uns Acriflavin[60] als Identitätsnachweis herangezogen. Während der Kommentar zum DAB 8 diese Reaktion mit der Entstehung eines schwerlöslichen Iodderivates erklärt[10], ist in der Monographie "Acriflavinchlorid" des ÖAB 9 von der Abscheidung eines Periodids die Rede[60]. Beide Pharmakopöen beziehen sich dabei wahrscheinlich auf einen 1932 von Steigmann veröffentlichten Artikel, in dem der Autor die Ursache für die beschriebene Färbung mit der der Iod-Stärke-Reaktion vergleicht und die Entstehung des Niederschlags der fällenden Wirkung von I_3^--Ionen zuschreibt[61].

In Anlehnung an die in Kapitel 2 beschriebenen Substitutionsreaktionen sollte zunächst geprüft werden, ob an diesem Identitätsnachweis ebenfalls Iodierungsreaktionen beteiligt sind. Da sich von den dargestellten Iod-Derivaten 8 und 9 letzteres als stabiler erwiesen hatte, wurden die ersten Untersuchungen mit Proflavin Hydrochlorid (6•HCl) durchgeführt, wobei genau nach der entsprechenden Vorschrift für Acriflavin im ÖAB 9 vorgegangen wurde[60].

Tatsächlich konnte bei anfänglichen dc-Untersuchungen neben der Ausgangsverbindung 6 auch das Diiodderivat 9 nachgewiesen werden. Anschließende Versuche, 9 mittels HPLC in dem Niederschlag quantitativ zu bestimmen, führten zu dem überraschenden Ergebnis, daß mit zunehmender Zeitdauer, die zwischen der Auflösung und Aufgabe der Probe auf die Säule verstrich, der Anteil an Iodderivat 9 anstieg. Als Erklärung hierfür konnten Einflüsse des

---

60 Österreichisches Arzneibuch, 9. Ausgabe, S.238, 1960

61 A. Steigmann, Kolloid-Z. 59, 343 (1932)

Lösungsmittels, bestehend aus einem Gemisch von Methanol, Ammoniak und Wasser, womit auch die Elution erfolgte, vermutet werden.
Da der Niederschlag in Ethanol löslich war, wurde daher für weitere Untersuchungen Ethanol als Lösungsmittel verwendet. Damit konnte der Kontakt der Substanz mit dem anfänglich benutzten Lösungsmittel auf den Zeitraum der säulenchromatographischen Trennung beschränkt werden. Tatsächlich hatte diese Maßnahme eine Abnahme des Anteils von 9 zur Folge, während der Gehalt an Proflavin (6) anstieg.
Diese Befunde legten den Schluß nahe, daß die Bildung von 9 durch die basische Komponente des Lösungsmittelgemisches zumindest begünstigt worden war. Ein derartiger Einfluß des Lösungsmittels war auch durchaus denkbar, da bei Iodierungen das Reaktionsgleichgewicht durch Zusatz von Basen bekanntlich in Richtung der Substitutionsprodukte verschoben werden kann[62].

Diese Frage ließ sich durch weitere HPLC-Untersuchungen eindeutig klären, wobei nun allerdings unter Verwendung einer RP-Säule ein Elutionsmittel ausgewählt wurde, welches sich von dem anfangs benutzten dadurch unterschied, daß es anstelle von Ammoniak Essigsäure enthielt. Tatsächlich konnte unter diesen Bedingungen nur noch Proflavin (6) in dem untersuchten Niederschlag nachgewiesen werden. Dieses Resultat hätte sich unter dem Einfluß der Säure zwar prinzipiell auch durch Dehalogenierung von 9 ergeben können, aber, wie entsprechende Prüfungen gezeigt hatten, war das im Elutionsmittel gelöste Iodderivat 9 über mehrere Tage stabil.
Die anschließenden HPLC-Untersuchungen jenes Niederschlags, der bei der Identitätsprüfung auf Ethacridinlactat (1•Lactat) mit Iod-Lösung nach DAB 8 anfällt, führte bei Verwendung des essigsauren Elutionsmittels zum gleichen Ergebnis: 8 als mögliches Iodierungsprodukt war auch hier nicht nachweisbar.
Nachdem aufgrund der vorangegangenen Untersuchungen eine chemische Reaktion zwischen Iod und Ethacridin (1) bzw. Proflavin (6) ausgeschlossen werden konnte, mußten nunmehr rein physikalische Phänomene als Ursache für die untersuchte Farbreaktion in Betracht gezogen werden.

---

62 P. Sykes, Reaktionsmechanismen der organischen Chemie, 8. Auflage, VCH Verlagsgesellschaft mbH Weinheim, S.158, 1982

Folgende wichtige Anhaltspunkte wiesen in diesem Zusammenhang insbesondere auf die Bildung von Komplexen hin:

1. der schon von Steigmann[61] beobachtete Farbumschlag nach Gelb, sobald die Iod-Ethacridin-Lösung auf ein bestimmtes Volumen verdünnt worden ist, und
2. die bereits zwischen Acridin und Iod beschriebene Charge-Transfer-Komplexbildung[63].

Ein weiteres Indiz für die Entstehung eines Komplexes im Rahmen der DAB 8-Prüfung konnte durch eigene UV/VIS-spektroskopische Untersuchungen erhalten werden. Dazu wurde die nach der Arzneibuchvorschrift gewonnene farbige Suspension filtriert und nach entsprechender Verdünnung vermessen.

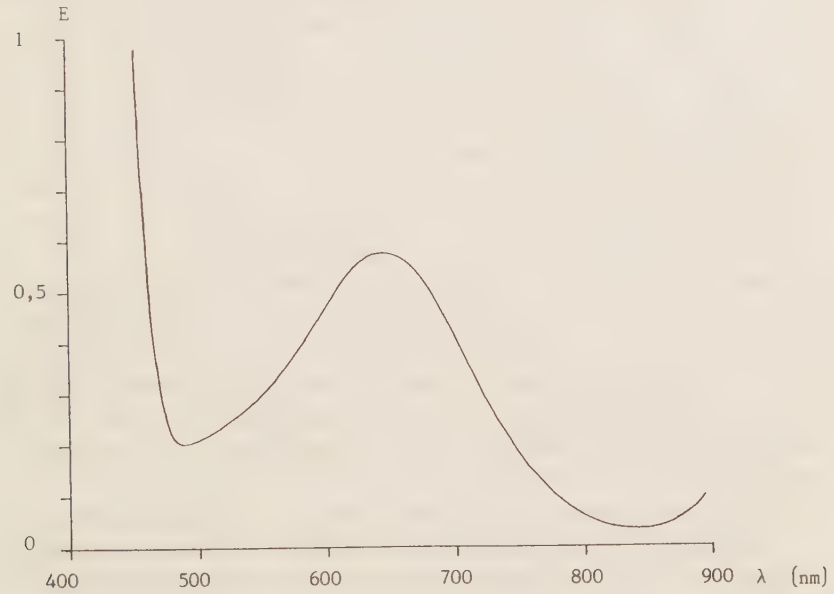


Abb. 13: Elektronenspektrum des filtrierten und verdünnten Arzneibuchansatzes

---

63 G. Briegleb, Elektronen-Donator-Acceptor-Komplexe, Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg, S.16 und S.155, 1961

Schon die Lage der langwelligen Bande in einem Bereich, in dem Iod wie auch Ethacridin keine Absorption mehr zeigen, war ein weiterer Beleg für das Vorliegen eines Komplexes[64,65]. Darüber hinaus konnte aber auch die besondere Bandenform, die auf der kurzwelligen Seite durch einen flacheren Abfall gekennzeichnet ist als auf der langwelligen, als zusätzliches Charakteristikum hierfür gewertet werden[65].

Weitere elektronenspektroskopische Messungen sollten eventuelle Rückschlüsse auf die Konstitution der farbigen Verbindung ermöglichen sowie Auskunft darüber geben, ob die in Lösung gebildete Verbindung identisch ist mit dem Produkt, das sich als schwarzgefärbter Niederschlag abscheidet.

Die Durchführung dieser Messungen in Wasser, analog zum Identitätsnachweis, war wegen der Schwerlöslichkeit des Produktes insbesondere bei Zugabe größerer Iod-Mengen ungeeignet. Versuche, auf organische Lösungsmittel wie Ethanol oder Acetonitril bzw. Mischungen dieser Lösungsmittel mit Wasser auszuweichen, führten zu dem Ergebnis, daß die in Wasser beobachtete Farbe entweder nicht mehr auftrat oder sich je nach Wasseranteil wieder Niederschläge bildeten. Die einzige Möglichkeit, die Färbung und die Löslichkeit zu erhalten, war der schon von Steigmann praktizierte Zusatz von Gelatine zur wäßrigen Lösung. Trotzdem ließ sich aber eine leichte Trübung der Meßlösung nicht gänzlich vermeiden, so daß die Ergebnisse keine absoluten Aussagen über die Absorptionsintensitäten zuließen. Da die Meßbedingungen aber hinsichtlich der Gelatine-Konzentration und des Endvolumens konstant gehalten wurden, durfte angenommen werden, daß in den erhaltenen Spektren sowohl die Bandenform wie auch die Lage des jeweiligen Maximums miteinander verglichen werden konnten. Das Verdünnen mit Wasser erfolgte dabei erst nach Ausbildung des Farbkomplexes in der vorgegebenen Menge an Gelatine-Lösung. So konnten Meßreihen einmal mit konstanten Ethacridinlactat-(l•Lactat), zum anderen mit konstanten Iod-Mengen durchgeführt werden. Hierbei zeigte sich, daß das in Lösung mit äquimolaren Mengen der Reaktionspartner bei 617 nm liegende Maximum durch einen Iod-Überschuß bathochrom, durch einen l•Lactat-Überschuß hingegen hypsochrom verschoben wird. Unabhängig davon wiesen die einzelnen Absorptionsbanden die oben beschriebene unsymmetrische Form auf.

---

[64] Siehe G. Briegleb, Lit.[63] S.26

[65] K.-A. Kovar und W. Mayer, Pharm. Unserer Zeit 8, 46 (1979)

Führt man den Identitätsnachweis des DAB 8 unter Zusatz von 2 ml 0,5 proz. Gelatine-Lösung anstelle von 2 ml Wasser durch, so tritt keine Niederschlagsbildung mehr auf und man erhält folgendes Elektronenspektrum (Abb. 14), dessen Maximum bei 600 nm erscheint.

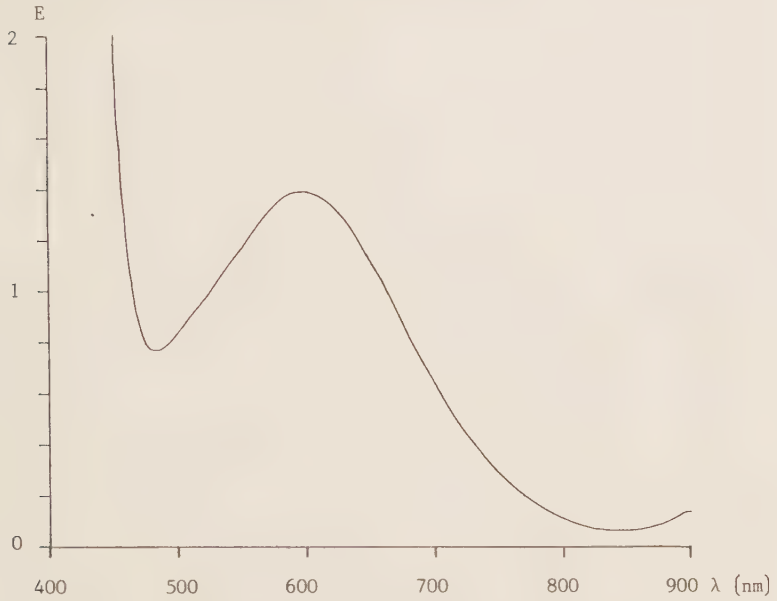


Abb. 14: Elektronenspektrum des mit 2 ml 0,5 proz. Gelatine-Lösung anstelle von 2 ml Wasser durchgeführten Arzneibuchansatzes, der mit Wasser auf 10,0 ml verdünnt wurde.

Wie ein Vergleich mit der Lage des Absorptionsmaximums in rein wäßriger Lösung (Abb. 13) zeigt, wird also in Übereinstimmung mit den erwähnten Meßreihen unter bloßem Einfluß der Gelatine eine Verschiebung des Maximums in dieser modifiziert hergestellten Farblösung um ca. 40 nm zu niedrigerer Wellenlänge hin beobachtet.

Im folgenden Verlauf der Untersuchungen wurde geprüft, ob der Niederschlag, der sich bei Durchführung der DAB-Vorschrift bildet, mit der in Lösung befindlichen Farbkomponente identisch ist. Da die Gewinnung des Niederschlags unter Arzneibuchbedingungen unergiebig verläuft, wurde von Ansätzen mit äquimolaren Mengen der Reaktionspartner ausgegangen. Der mit Wasser ge-

waschene, dann getrocknete Niederschlag konnte in 0,5 proz. Gelatine-Lösung auch bei längerer Behandlung der Probe im Ultraschallbad nur partiell wieder in Lösung gebracht werden. Das Spektrum dieser filtrierten, mit Wasser verdünnten Lösung (Abb. 15) läßt vermuten, daß die in Lösung befindliche Verbindung offensichtlich mit dem Niederschlag identisch ist.

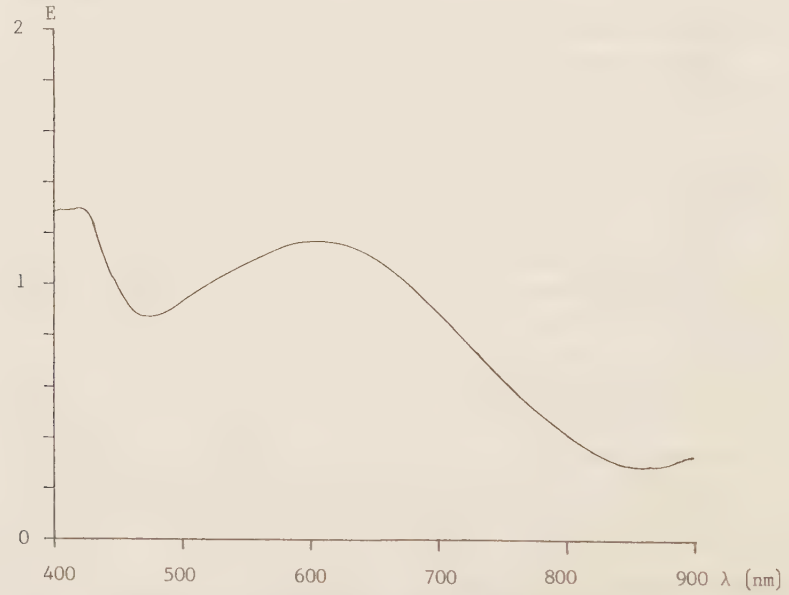


Abb. 15: Elektronenspektrum des in 0,5 proz. Gelatine-Lösung gelösten Niederschlags, der durch Umsetzung äquimolarer Mengen von 1•Lactat und wäßriger Iod-Lösung gewonnen wurde. 2 ml dieser Lösung wurden mit Wasser zur Aufnahme dieses Spektrums auf 10,0 ml verdünnt.

Zur Frage nach der Konstitution dieser farbigen Verbindung wurden folgende Überlegungen angestellt:
Beim Vorliegen eines CT-Komplexes war anzunehmen, daß das Iod - wie üblich - als σ-Acceptor und Ethacridin (1) als π- oder n-Donator fungieren würden.

Da $\underline{\underline{1}}$ unter den Bedingungen des Identitätsnachweises jedoch als Kation vorliegt, war die Funktion dieser Verbindung eher als n-Donator vorstellbar[66].

Als zweite Möglichkeit hinsichtlich der Konstitution des untersuchten farbigen Produktes war die Bildung eines Polyhalogenids in Betracht zu ziehen. Hierfür sprach zum einen die Tatsache, daß in wäßriger Iod-Kaliumiodid-Lösung mit KI_3 bevorzugt ein Vertreter dieser Verbindungsklasse vorliegt, zum anderen, daß zahlreiche Polyhalogenide organischer Basen bekannt sind, welche sich durch intensive Farbigkeit auszeichnen[67].
Die Frage nach der Beteiligung von Iodid an der untersuchten Farbreaktion ließ sich durch folgenden Versuch klären: Während bei der Umsetzung einer Lösung von $\underline{\underline{1}}$•HI mit einer Lösung von elementarem Iod in 0,5 proz. Gelatine-Lösung die bekannte blaugrüne bis blaue Färbung auftritt, bleibt diese Reaktion aus, sofern anstelle von $\underline{\underline{1}}$•HI das Lactat von $\underline{\underline{1}}$ verwendet wird. Diese Beobachtung bewies, daß neben Iod auch Iodid am Auftreten des Phänomens beteiligt ist und somit im Rahmen der Identitätsreaktion auf Ethacridinlactat ($\underline{\underline{1}}$•Lactat) die Entstehung eines Polyhalogenids wahrscheinlicher ist als die eines CT-Komplexes.
Schließlich konnten diese Befunde auch durch Analyse der Elementarzusammensetzung des Niederschlags, der durch die Umsetzung äquimolarer Mengen beider Komponenten anfiel, weiter untermauert werden. Die Untersuchung zweier unabhängig voneinander hergestellter Proben zeigte nämlich, daß das Verhältnis von Ethacridin-Kation zu Iod etwa 1:3 betrug.
Die Identitätsreaktion des DAB 8 auf $\underline{\underline{1}}$•Lactat mit wäßriger Iod-Lösung läßt sich somit folgendermaßen deuten: in Lösung entsteht aus $\underline{\underline{1}}$•Lactat und I_3^--Ionen ein blaugefärbtes Polyiodid, welches aufgrund seiner Schwerlöslichkeit in Wasser allmählich als schwarzer Niederschlag ausfällt. Daß die Reaktionslösung für den Betrachter nicht blau, sondern dunkelgrün erscheint, hängt damit zusammen, daß $\underline{\underline{1}}$•Lactat zu Iod im Überschuß vorhanden ist. Damit ergibt sich aus der blauen Farbe des Polyhalogenids und der gelben des $\underline{\underline{1}}$•Lactats die als dunkelgrün wahrnehmbare Mischfarbe.

---

66 Siehe G. Briegleb, Lit.[63] S.5 und S.6

67 F. Hein, Chemie der Komplexverbindungen, S. Hirzel Verlag Leipzig, S.140 und S.141, 1971

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, daß die langwellige Absorptionsbande im Elektronenspektrum der als Polyiodid charakterisierten Verbindung eine Form aufweist, die ansonsten als Hinweis auf das Vorliegen eines CT-Komplexes angesehen wird[65]. Dies ist aber nicht ohne Beispiel, denn bei anderen Periodiden wird - allerdings ohne Erklärung - dieses Phänomen auch beobachtet[68].

Über die genaue Konstitution des Polyhalogenid-Komplexes im festen Aggregatzustand hätten konkrete Aussagen nur mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse gemacht werden können[69-72]. Diese Untersuchungen waren jedoch nicht möglich, da die Substanz nicht in geeigneter Form kristallisiert.

---

68 S. Hayashi, Y. Tanabe und N. Hojo, Makromol. Chem. 178, 1679 (1977)

69 R.C.L. Mooney Slater, Acta Crystallogr. 12, 187 (1959)

70 J.M. Reddy, K. Knox und M.B. Robin, J. Chem. Phys. 40, 1082 (1964)

71 F.H. Herbstein und M. Kapon, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1975, 677

72 P.K. Hon und T.C.W. Mak, Z. Kristallogr. 158, 213 (1982)

6 Untersuchungen zum Identitätsnachweis von Ethacridinlactat mit Chromotropsäure nach dem Deutschen Arzneibuch

Als weiterer Identitätsnachweis auf Ethacridinlactat (1•Lactat) wird im Deutschen Arzneibuch (8. Ausgabe) die Entstehung einer Rotviolettfärbung gewertet, die auftreten soll, wenn nach der folgenden unter Punkt D aufgeführten Arzneibuchvorschrift gearbeitet wird[9]:

> " 10 ml Prüflösung werden mit 6 ml verdünnter Natriumhydroxid-Lösung R versetzt; der gelbe Niederschlag wird abfiltriert, 5 ml des klaren Filtrats geben beim Erwärmen mit 0,5 ml 0,1 N Iod-Lösung den Geruch von Iodoform. Der Rest des Filtrats wird mit 10 ml Schwefelsäure R und 1 ml Chromotropsäure-Lösung RN versetzt. Nach dem Umschütteln entsteht eine rotviolette, an der Luft schnell nachdunkelnde Färbung."

Im Kommentar zum Deutschen Arzneibuch wird zu dieser Reaktion ausgeführt[10]:

> " Auf Zusatz von NaOH fällt freie Ethacridinbase aus. Lactat-Ionen werden im Filtrat durch die Iodoformreaktion nachgewiesen. Ferner reagieren geringe Mengen Ethacridinbase im Filtrat nach Zusatz konz. H_2SO_4 mit Chromotropsäure unter Rotviolettfärbung; dieser Teil der Probe ist somit ein weiterer Identitätsnachweis des Kations, die Anwesenheit von Lactat-Ionen ist dabei ohne Bedeutung."

In dem Lehrbuch "Arzneistoffanalyse" [73] von Roth, Eger und Troschütz wird hingegen vermutet, daß nicht Ethacridin (1), sondern die Anwesenheit der Lactat-Ionen für die beobachtete Farbreaktion verantwortlich ist. Eine dritte Hypothese zu dieser Farbreaktion kann dem Buch "Identifizierung von Arzneistoffen" [74] von Auterhoff und Kovar entnommen werden. Hier wird 1•Lactat neben solchen Arzneistoffen aufgeführt, deren Nachweis mit Chromotropsäure auf der Abspaltung von Formaldehyd beruhen soll. Auffällig ist in diesem Zusammenhang jedoch, daß weder das Ethacridinmolekül noch die Lactat-Ionen

---

[73] H.J. Roth, K. Eger und R. Troschütz, Arzneistoffanalyse, 2. Auflage, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, S.564, 1985

[74] H. Auterhoff und K.-A. Kovar, Identifizierung von Arzneistoffen, 5. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, S.60, 1985

die für die Freisetzung von Formaldehyd erforderlichen strukturellen Voraussetzungen aufweisen[75,76].

Eigene Untersuchungen zu dieser Farbreaktion gingen zunächst von zwei Überlegungen aus. Zum einen war unter den gegebenen Bedingungen durch Oxidation und Decarboxylierung von Lactat-Ionen die Entstehung von Acetaldehyd denkbar[77,78] und damit möglicherweise wie beim Formaldehyd die Voraussetzung für eine Kondensation mit Chromotropsäure gegeben[79]. Andererseits konnte der Identitätsreaktion mit Chromotropsäure vielleicht auch ein physikalisches Phänomen zugrunde liegen.

Schon bei ersten eigenen Untersuchungen stellte sich heraus, daß trotz genauer Beachtung der Arzneibuch-Vorschrift nur in seltenen Fällen eine schwache Rotviolettfärbung zu sehen war, meistens sich jedoch die Reaktionslösung nur gelblich verfärbte.

Die gleichen Ergebnisse wurden auch dann erzielt, wenn der Test statt mit L•Lactat mit den Einzelkomponenten L•HCl, L-Base, Milchsäure und Acetaldehyd durchgeführt wurde. Die Konzentrationen der einzelnen Stoffe wurden dabei jeweils der in der Arzneibuch-Vorschrift angegebenen Ethacridinlactatmenge angepaßt.

Während diese negativen Ergebnisse mit L•HCl und L-Base erwartet worden waren, erschienen sie bei Durchführung dieser Reaktion mit Milchsäure und Acetaldehyd zunächst rätselhaft.

Eine Erklärung dafür ließ sich noch am ehesten aus dem extrem niedrigen Kochpunkt des Acetaldehyds (21°C) herleiten. Denn somit konnte nicht ausgeschlossen werden, daß der Aldehyd infolge der hohen Neutralisationswärme, die beim Mischen der konzentrierten Schwefelsäure mit dem alkalischen Filtrat frei wird, schon vor Zugabe der Chromotropsäure aus der Reaktionslösung entweicht.

---

75 S. Siggia und J.G. Hanna, Quantitative Organic Analysis via Functional Groups, John Wiley & Sons New York, S.526, 1978

76 Z.J. Vejdělek und B. Kakáč, Farbreaktionen in der spektrophotometrischen Analyse organischer Verbindungen, Ergänzungsband I, VEB Gustav Fischer Verlag Jena, S.106, 1980

77 H. Beyer, Lehrbuch der organischen Chemie, 19. Auflage, S. Hirzel Verlag Stuttgart, S.276, 1981

78 H. Böhme und K. Hartke, Kommentar zum Europäischen Arzneibuch, Band III, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Govi-Verlag GmbH Frankfurt, S.230, 1979

79 R. Garcia-Villanova, J. Thomas und F. Bosch, An. R. Acad. Farm. 33, 439 (1967)

Tatsächlich konnte der Beweis dafür relativ einfach mit Hilfe der bekannten Reaktion nach Simon[80] erbracht werden. Hierbei zeigten $\underline{\underline{1}}$•HCl und $\underline{\underline{1}}$-Base keine Reaktion, während der Nachweis bei $\underline{\underline{1}}$•Lactat, Milchsäure und Acetaldehyd schwach, aber deutlich positiv ausfiel.

Diese Befunde veranlaßten uns, die Arzneibuch-Vorschrift dahingehend zu verändern, die Chromotropsäure-Lösung und konzentrierte Schwefelsäure jeweils im Gemisch zur Probelösung zuzugeben. Hierdurch wurde gesichert, daß der Acetaldehyd in statu nascendi mit Chromotropsäure reagieren konnte.

Merkwürdigerweise zeigten nach dieser Variante nicht nur $\underline{\underline{1}}$•Lactat, sondern auch Vergleichsproben mit $\underline{\underline{1}}$•HCl, $\underline{\underline{1}}$-Base und sogar mit Proflavin Hydrochlorid ($\underline{\underline{6}}$•HCl) eine schwache Rotviolettfärbung. Vergleichslösungen mit Milchsäure blieben hingegen farblos und auch bei Acetaldehyd färbten sich die Lösungen nur gelb.

Diese zunächst verwirrenden Ergebnisse deuteten darauf hin, daß offensichtlich zwischen der Durchführung des Nachweises obiger Acridin-Derivate ($\underline{\underline{1}}$• Lactat, $\underline{\underline{1}}$•HCl, $\underline{\underline{1}}$-Base, $\underline{\underline{6}}$•HCl) einerseits sowie der Milchsäure und des Acetaldehyds andererseits ein entscheidender Unterschied bestand. Tatsächlich trat die Färbung jedesmal dann auf, wenn - wie bei den Acridin-Proben - nach Natronlaugezusatz wegen Niederschlagsbildung filtriert werden mußte. Diese Filtration war bei Acetaldehyd und Milchsäure überflüssig gewesen und infolgedessen auch stets unterlassen worden. Die Vermutung lag also nahe, daß die positive Chromotropsäure-Reaktion mit dem Filtriervorgang im Zusammenhang stand. So war denkbar, daß Papierfussel oder Bestandteile, die mit verdünnter Natronlauge aus dem Filtrierpapier eluiert werden können, in den Ansatz gelangt waren und die beobachtete Farbreaktion ausgelöst hatten.

Diese Hypothese konnte durch weitere Versuche überzeugend bestätigt werden: wurde nämlich die ausgefallene Ethacridinbase ($\underline{\underline{1}}$) nicht über ein Filtrierpapier, sondern über eine Glasfilternutsche abgetrennt, so fiel der Chromotropsäure-Nachweis eindeutig negativ aus. Andererseits zeigten Milchsäure-Proben und verdünnte Natronlauge-Lösungen, die unter den Bedingungen des Arzneibuch-Nachweises auf Ethacridinlactat hergestellt wurden, immer dann die erwartete Rotviolettfärbung, wenn sie vor Zugabe des Chromotropsäure-Reagenzes über Filtrierpapier gegeben worden waren.

---

[80] R. Pohloudek-Fabini und T. Beyrich, Organische Analyse, Akademische Verlagsgesellschaft Leipzig, S.53, 1975

Da Filtrierpapier aus hochgereinigter Cellulose besteht und ohne Zusatz von Füll-, Hilfs- und Leimstoffen hergestellt wird[81], konnten möglicherweise Abbauprodukte der Cellulose, wie z.B. Glucose und deren Oligomere, die unter diesen Prüfbedingungen entstanden waren, für die positive Reaktion verantwortlich sein[82]. Dies stünde auch im Einklang mit Untersuchungen, wonach diverse Zucker mit Chromotropsäure in schwefelsaurer Lösung farbige Verbindungen bilden. Man nimmt dabei an, daß die Zucker unter Säureeinfluß in die entsprechend substituierten Furfurale umgewandelt werden, welche dann mit der Chromotropsäure farbige Kondensationsprodukte ergeben[79]. Mit der gleichen Reaktion konnte auch bei Gebrauch von Papierfiltern gerechnet werden, sofern hierbei Cellulosebestandteile, die in die Probelösung gelangt waren, unter Einwirkung des Chromotropsäure-Reagenzes zu Glucose hydrolysiert wurden.

Zur Überprüfung dieser Überlegungen wurden Elektronenspektren von Reaktionslösungen aufgenommen, die im einzelnen wie folgt hergestellt wurden:

Lösung A: Anstelle der in der DAB 8-Vorschrift angegebenen Prüflösung wurden 10 ml Wasser eingesetzt und diese mit 6 ml verdünnter Natriumhydroxid-Lösung gemischt. Ohne vorherige Filtration wurden davon 5 ml mit einer Mischung aus 1 ml Chromotropsäure-Lösung und 10 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt.

Lösung B: Herstellung wie unter A beschrieben, aber vor Zugabe des Reagenzes erfolgte eine Filtration des Wasser-Natronlauge-Gemisches über normalerweise verwendetes Filtrierpapier (Schleicher & Schüll Marke Selecta Nr.595).

Lösung C: Herstellung wie unter B, aber statt normalem Filtrierpapier wurde völlig veraschbares Filtrierpapier verwendet (Schöniger-Papier, Schleicher & Schüll).

Lösung D: Herstellung wie unter A, aber Wasser wurde durch Glucose-Lösung ersetzt. (Endkonzentration an Glucose im Testansatz: $8{,}88 \cdot 10^{-5}$ Mol/l)

Lösung E: Herstellung wie unter A, aber in den 5 ml des Wasser-Natronlauge-Gemisches wurde wenig mikrokristalline Cellulose suspendiert.

Lösung F: Herstellung wie unter B, aber statt Wasser wurde Ethacridin-Prüflösung eingesetzt.

---

81 T. Ploetz, Papier in: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, 3. Auflage, Bd. 13, Urban & Schwarzberg München-Berlin, S.147, 1962

82 A. Blazej und M. Kosir in: Cellulose and its Derivatives, Ellis Horwood Limited, S.97, 1985

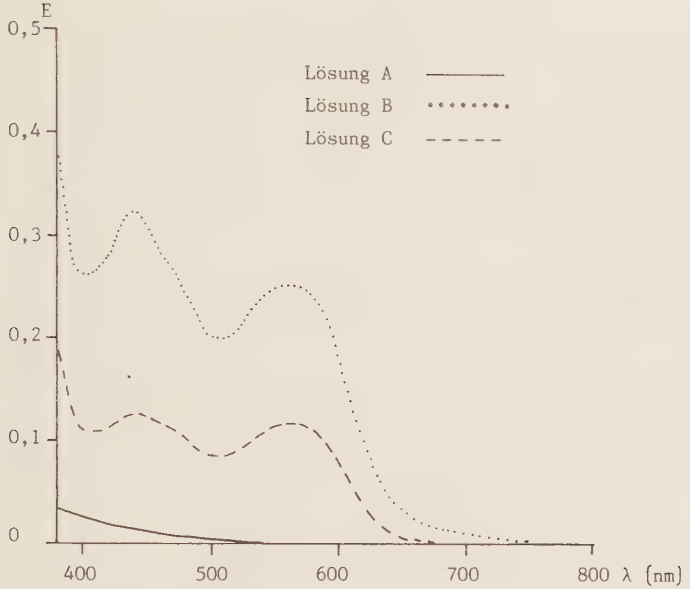


Abb. 16: Absorptionsspektren der Lösungen A, B und C

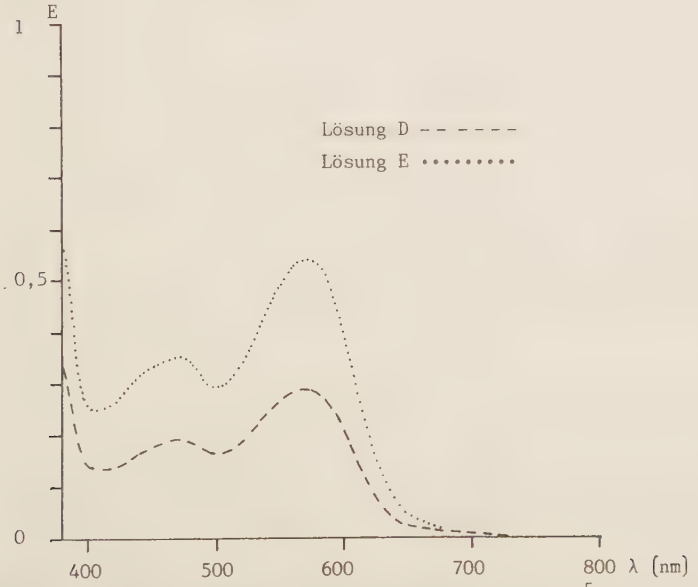


Abb. 17: Absorptionsspektren der Lösungen D ($8{,}88 \cdot 10^{-5}$ Mol/l Glucose$\cdot H_2O$) und E

Aus den abgebildeten Spektren kann entnommen werden, daß Lösung A im VIS-Bereich praktisch nicht absorbiert. Dahingegen treten nach vorheriger Filtration, wie die Spektren der Lösungen B und C zeigen, zwei Absorptionsbanden mit Maxima bei 560 und 440 nm sowie eine Schulter bei 470 nm in Erscheinung. Da diese Spektren abgesehen von ihrer jeweiligen Absorptionsintensität identisch sind, darf angenommen werden, daß der grundsätzliche Verlauf dieser Farbreaktion von der Qualität des verwendeten Filtrierpapiers unabhängig ist.

Übereinstimmende Spektren liefern auch die Ansätze D und E. Mit Maxima bei 570 und 470 nm sowie einer Schulter bei 440 nm weisen sie jedoch gegenüber den Spektren der Lösungen B und C geringfügige Abweichungen auf. Diese Tatsache ist allerdings nicht unverständlich, wenn man bedenkt, daß zahlreiche Faktoren, wozu z.B. die Säurekonzentration, die Temperatur sowie der Polymerisationsgrad, die Feinstruktur und die natürliche Herkunft der Cellulose zählen, auf die saure Hydrolyse dieses Polysaccharids maßgeblichen Einfluß nehmen[83].

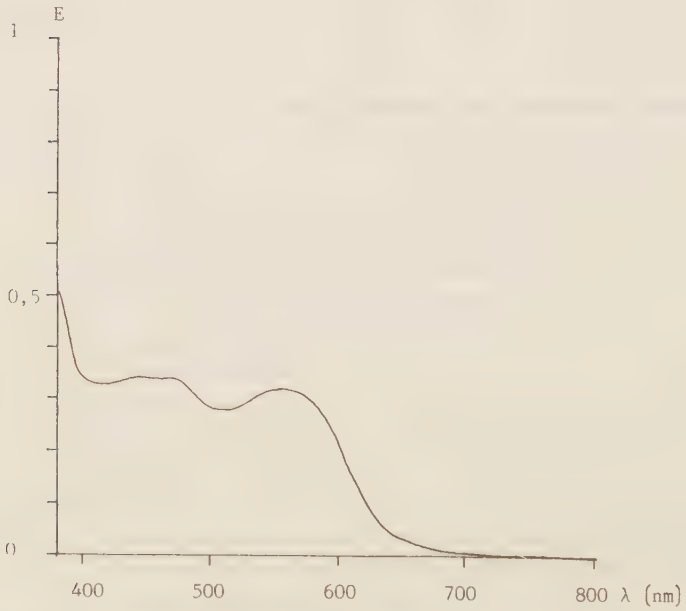


Abb. 18: Absorptionsspektrum der Lösung F

---

[83] J. Szejtli, Säurehydrolyse glykosidischer Bindungen, VEB Fachbuchverlag Leipzig, S.215, 1976

Auch das Spektrum der Lösung F unterscheidet sich nur geringfügig von den Spektren der anderen Lösungen. Das langwelligste Maximum bei 560 nm ist mit dem in den Spektren der Lösungen B und C identisch. Dies kann als Beweis dafür gewertet werden, daß die Rotviolettfärbung, die bei der Prüfung auf Ethacridinlactat (1 • Lactat) mit dem Chromotropsäure-Schwefelsäure-Gemisch beobachtet wird, ausschließlich durch den Gebrauch eines Papierfilters bei der Abtrennung der Ethacridinbase bedingt wird.

Wie anfängliche Untersuchungen zu diesem Arzneibuch-Nachweis zeigten (s.S.60), ließ sich diese Farbreaktion aber auch bei Verwendung von Filtrierpapier nach der Arzneibuch-Vorschrift nur schwer reproduzieren. Als Grund sind folgende Ursachen denkbar:

Da substituierte Furfurale für den Chromotropsäure-Nachweis von Zuckern verantwortlich sein sollen[79], ist bei der aus Cellulose entstehenden Glucose folglich mit Hydroxymethylfurfural als kondensierbarem Abbauprodukt zu rechnen[84,85]. Diese Verbindung ist jedoch bekanntermaßen recht instabil und wandelt sich unter Abspaltung von Ameisensäure in Lävulinsäure um[84,85]. Wird nun nach dem Identitätsnachweis im DAB 8 zum alkalischen Filtrat zuerst nur die konzentrierte Schwefelsäure zugegeben, so kann als Folge der dabei ablaufenden heftigen Reaktion bereits eine vollständige Zerstörung des Hydroxymethylfurfurals eingetreten sein, ehe die Chromotropsäure-Lösung zupipettiert wird.

Hieraus ergibt sich, daß die Färbung auch bei Verwendung von Filtrierpapier nur dann reproduzierbar ist, wenn die Reaktion als Abfangreaktion durchgeführt wird, d.h. die Zugabe der Chromotropsäure zum alkalischen Filtrat als Lösung in konzentrierter Schwefelsäure erfolgt.

Wie diese Untersuchungen gezeigt haben, können also unter den Bedingungen der Arzneibuch-Vorschrift weder Ethacridin noch Lactat mit Chromotropsäure nachgewiesen werden, und eine positive Reaktion ist bei Durchführung dieses Nachweises allenfalls bei Verwendung eines Papierfilters zu erwarten. Folglich sollte dieser Teil der Identitätsprüfung im Arzneibuch ersatzlos gestrichen werden.

---

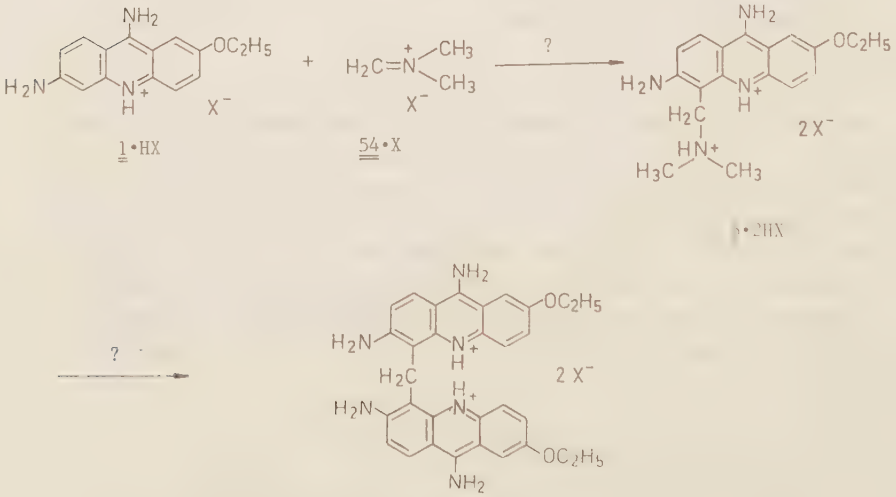
[84] G. Henseke, Zuckerchemie, Akademie-Verlag Berlin, S.84, 1966

[85] J. Lehmann, Chemie der Kohlenhydrate, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, S.233, 1976

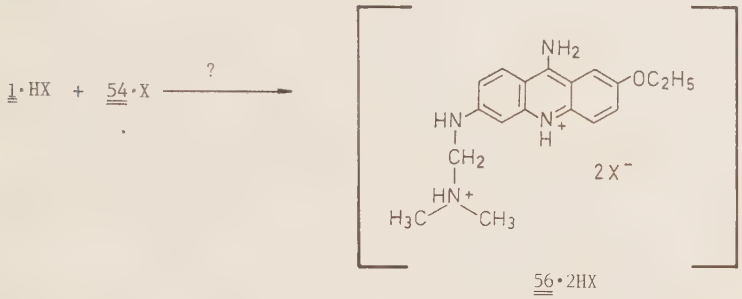
7 Umsetzung von Ethacridin mit N,N-Dimethylmethyleniminiumsalz

Wie schon frühere Untersuchungen an vinylogen Säureamiden[22] und Säurehydraziden[23] gezeigt haben, ist das Reaktionsverhalten dieser Verbindungen bei der Aminoalkylierung mit dem von push-pull-Alkenen vergleichbar. Das bedeutet, daß bei der Umsetzung dieser Substanzklassen mit freiem Amin und wäßriger Formaldehydlösung oder mit Methyleniminiumsalzen in wasserfreiem Acetonitril nicht die Bildung von N-Mannich-Verbindungen, sondern die von C-Mannich-Basen bzw. deren Salzen erfolgt.

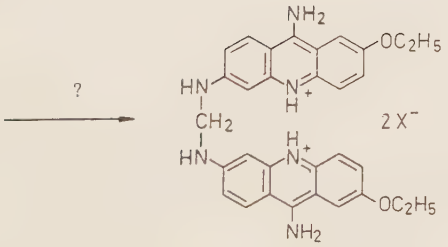
Da die in Kapitel 2 und 4 beschriebenen Umsetzungen von Ethacridin (1•HX) mit Iod, Brom und Diazoniumsalzen auf ein Reaktionsverhalten dieser Verbindung nach dem push-pull-Konzept hindeuteten, stellte sich nunmehr die Frage, ob auch das Ethacridin-Kation bei einer Aminomethylierung zu C-Mannichverbindungen umgesetzt werden konnte. Bei Wahl von N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid (54•Cl) als Aminomethylierungskomponente war hierbei mit der Bildung der C-Mannichverbindung 5•2HX und eventuell des daraus resultierenden dimeren Folgeproduktes 55•2HX zu rechnen.



Da $\underline{1}$ als aromatisches Amin bzw. vinyloges Guanidinium-Ion aufgefaßt werden kann, bestand andererseits aber auch die Möglichkeit der Bildung des N,N-Acetals $\underline{\underline{56}}$•2HX[86]. Hierbei wäre dann ein vermutlich instabiles unsymmetrisches Methylendiamin-Derivat entstanden, von dem zu erwarten war, daß es sich schon bei Raumtemperatur in das stabilere symmetrische Aminal $\underline{\underline{57}}$•2HX umwandeln würde[87].



$\underline{\underline{56}}$•2HX



$\underline{\underline{57}}$•2HX

---

86 H. Hellmann und G. Opitz, α-Aminoalkylierung, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstraße, S.49 und S.67, 1960

87 H. Böhme und F. Eiden, Chem. Ber. 89, 2873 (1956)

Bei der Durchführung der Aminomethylierung mit $\underline{\underline{54}}\cdot Cl$ in wasserfreiem Acetonitril erwies sich $\underline{1}\cdot HCl$ in diesem Lösungsmittel als so schwer löslich, daß für die Umsetzung ein anderes Salz von $\underline{1}$ gewählt werden mußte. Als geeignet erwies sich hierfür das wesentlich lipophilere Tetrafluoroborat von $\underline{1}$, so daß aus $\underline{1}$ und $\underline{\underline{54}}\cdot Cl$ vor der Aminomethylierung die entsprechenden Tetrafluoroborate hergestellt wurden.

Bei der Umsetzung von $\underline{1}\cdot HBF_4$ mit $\underline{\underline{54}}\cdot BF_4$ unter leichtem Erwärmen fiel aus der Lösung nach einiger Zeit ein gelber Niederschlag aus. Dc-Untersuchungen dieses Niederschlags zeigten, daß eine Aussage über die Einheitlichkeit dieses Rohproduktes nur bedingt möglich war; denn während im sauren Fließmittel eine Umwandlung in die Ausgangsverbindung $\underline{1}$ erfolgte, verblieb das Reaktionsprodukt bei Wahl neutraler oder basischer Fließmittel stets am Startpunkt der DC-Platte. Eine Bestätigung dafür, daß es sich bei diesem Produkt um eine einheitliche Substanz handelte, konnte durch das ^{1}H-NMR-Spektrum dieses Niederschlags erbracht werden.

Danach konnte die Entstehung von $\underline{5}\cdot 2HBF_4$ und $\underline{\underline{56}}\cdot 2HBF_4$ eindeutig ausgeschlossen werden; denn bei beiden Verbindungen hätte im Bereich von $\delta = 2$ bis 3 ppm das Signal der Dimethylaminogruppe erscheinen müssen. Dies war jedoch nicht der Fall.

Beim Vorliegen der Verbindungen $\underline{\underline{55}}\cdot 2HBF_4$ und $\underline{\underline{57}}\cdot 2HBF_4$ war im Vergleich zum ^{1}H-NMR-Spektrum von $\underline{1}$ mit einem zusätzlichen Signal für die neu ins Molekül eingeführte Methylengruppe zu rechnen.

Eine Unterscheidung zwischen den Strukturen $\underline{\underline{55}}\cdot 2HBF_4$ und $\underline{\underline{57}}\cdot 2HBF_4$ war anhand des Signals für das Proton am C-5 des Ethacridingerüstes eindeutig möglich, da dieses bei $\underline{\underline{55}}\cdot 2HBF_4$ im Gegensatz zu $\underline{\underline{57}}\cdot 2HBF_4$ verschwunden sein mußte.

Die Interpretation des folgenden ^{1}H-NMR-Spektrums (Abb. 19) spricht unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Überlegungen für die Entstehung des symmetrischen Aminals $\underline{\underline{57}}\cdot 2HBF_4$.

Aus der Integration läßt sich ein Verhältnis der Ethacridinkomponente zur Methylengruppe von zwei zu eins ableiten. Die beiden Protonen der CH_2-Gruppe kommen als breites Singulett bei 4,85 ppm zur Resonanz. Die austauschbaren Signale der Acridinstickstoffprotonen und der jeweiligen Aminogruppen am C-9 erscheinen bei 12,82 und 9,11 ppm, während das für die NH-Gruppen der Aminalstruktur im Resonanzbereich der Acridingerüstprotonen liegt.

In Anlehnung an die chemische Verschiebung der entsprechenden Protonen bei $\underline{1}\cdot HCl$ sind das Dublett bei 8,34 ppm den Wasserstoffatomkernen in Position 8 und das Multiplett zwischen 8,04 und 7,63 ppm den Wasserstoffatomkernen in Position 1, 3 und 4 zuzuschreiben. H-7 kommt hier bei 7,1 ppm als breites Dublett, während das Signal der Protonen in Position 5 deutlich als breites

Singulett bei 6,67 ppm in Erscheinung tritt. Letzteres Signal ist eindeutig Beleg dafür, daß es sich bei der isolierten Verbindung um das Aminal $\underline{\underline{57}} \cdot 2HBF_4$ und nicht um die Methylenbisverbindung $\underline{\underline{55}} \cdot 2HBF_4$ handelt.

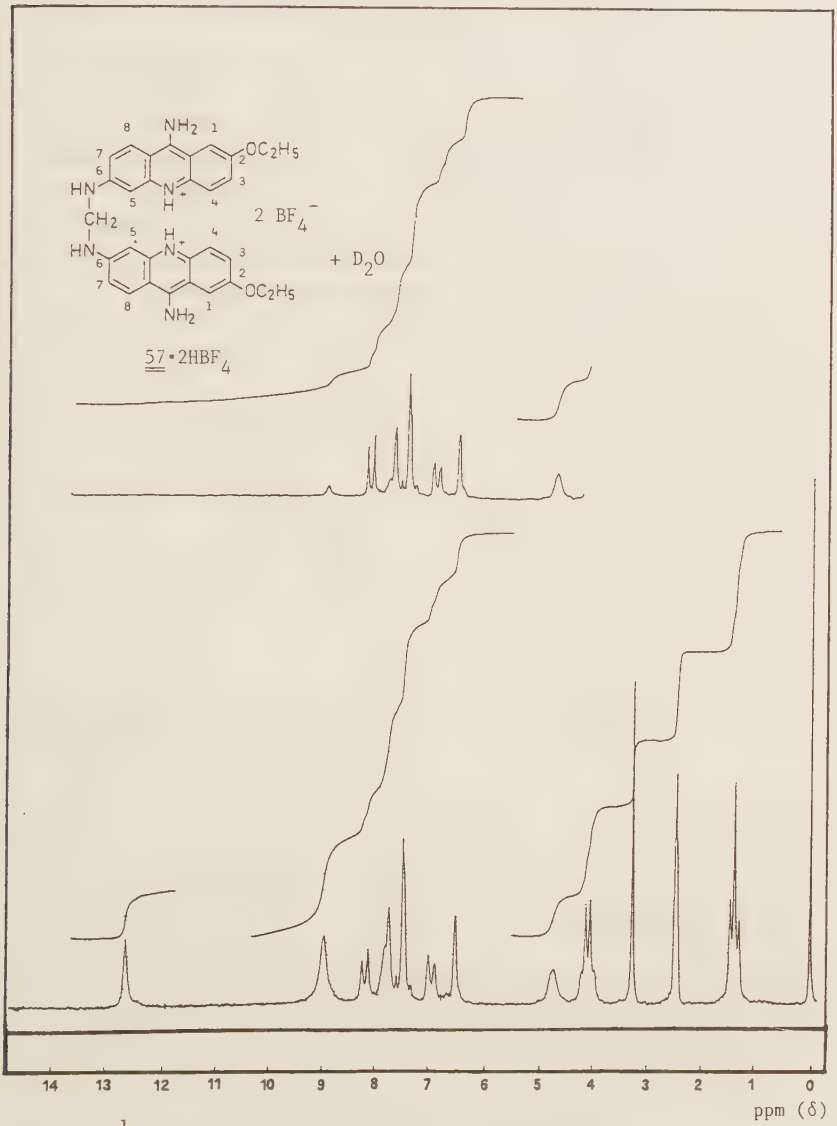


Abb. 19: ^{1}H-NMR-Spektrum von $\underline{\underline{57}} \cdot 2HBF_4$ in DMSO-d_6 (80 MHz)

Mit diesen Befunden konnte auch erklärt werden, warum bei der dc-Untersuchung mit sauren Fließmitteln stets nur die Ausgangsverbindung $\underline{1}$ nachzuweisen war. Schließlich konnte die Aminalpartialstruktur in $\underline{\underline{57}}\cdot 2HBF_4$ auch durch eine positive Chromotropsäurereaktion belegt werden, die hier eindeutig auf der Abspaltung von Formaldehyd beruht[75,76].

Hinsichtlich der Bildung von $\underline{\underline{57}}\cdot 2HBF_4$ aus $\underline{1}\cdot HBF_4$ und $\underline{\underline{54}}\cdot BF_4$ muß $\underline{\underline{56}}\cdot 2HBF_4$ als Zwischenprodukt betrachtet werden. Für die anschließende Umwandlung von $\underline{\underline{56}}\cdot 2HBF_4$ zu $\underline{\underline{57}}\cdot 2HBF_4$ können zwei Mechanismen diskutiert werden: entweder findet eine Transaminoalkylierung nach Art einer bimolekularen nukleophilen Substitution an der Methylengruppe statt[88], oder es kommt zu einem Aminaustausch, bei dem eine Amineliminierungs-Additions-Reaktion abläuft. Hierbei würde, bedingt durch einen beweglichen Wasserstoff in β-Stellung zum Dimethylaminstickstoff, eine Abspaltung des Dimethylaminrestes erfolgen[89,90]. Die so entstehende ungesättigte Verbindung addiert anschließend wieder Amin, in diesem Falle Ethacridin, und stabilisiert sich zum symmetrischen Aminal $\underline{\underline{57}}\cdot 2HBF_4$.

Ebenso konnte das symmetrische Aminal $\underline{\underline{57}}\cdot 2HBF_4$ durch Kochen von $\underline{1}\cdot HBF_4$ mit Formaldehyd in Acetonitril dargestellt werden. Die ^{1}H-NMR-Daten dieser Verbindung sind mit denen der durch Umsetzung von $\underline{1}\cdot HBF_4$ mit dem Methyleniminiumsalz $\underline{\underline{54}}\cdot BF_4$ erhaltenen Substanz identisch.

---

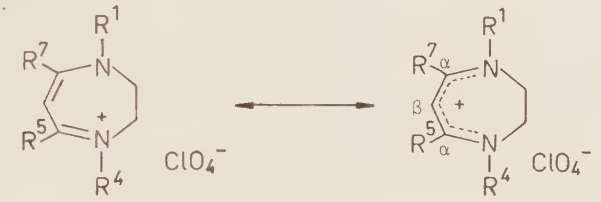
88 Siehe H. Hellmann und G. Opitz, Lit.[86] S.224

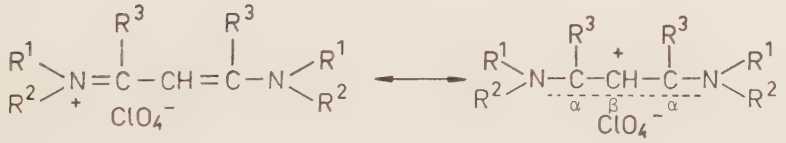
89 H.R. Snyder und J.H. Brewster, J. Am. Chem. Soc. 70, 4230 (1948)

90 Siehe H. Hellmann und G. Opitz, Lit.[86] S.252

8 Aminoalkylierung an Modellsubstanzen, welche vinyloge Amidinium-verbindungen darstellen

Um zu prüfen, ob das push-pull-Konzept nicht doch auf vinyloge Amidinium-Ionen übertragen werden kann, sollten unter den im vorherigen Kapitel beschriebenen Bedingungen zur Aminomethylierung nunmehr entsprechende Modellsubstanzen untersucht werden, die im Gegensatz zum Ethacridin (1) keine primären Aminogruppen trugen. Hierzu wurden die als Perchlorate zugänglichen 2,3-Dihydro-1H-1,4-diazepinium-Verbindungen als cyclische und einige kationische Vertreter der 1-Amino-3-imino-propene als acyclische Vinamidiniumsalze ausgewählt.





Für Vertreter beider Verbindungsklassen sind elektrophile Substitutionen in β-Stellung bekannt[91-95], was dafür spricht, diese Systeme als push-pull-substituierte Alkene anzusehen.

---

91 J. Kucera und Z. Arnold, Collect. Czech. Chem. Commun. 32, 1704 (1967)

92 D. Lloyd und D.R. Marshall, J. Chem. Soc. 1958, 118

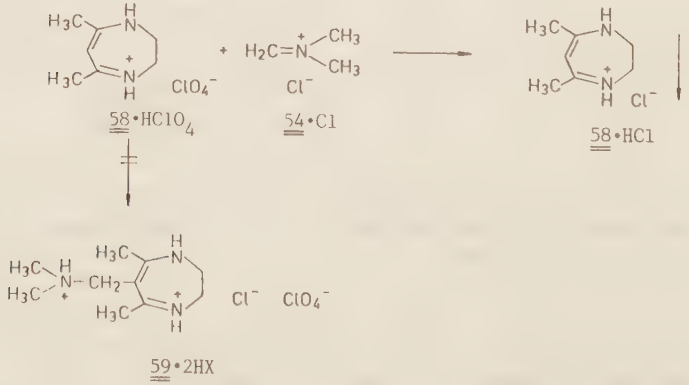
93 A.M. Gorringe, D. Lloyd, F.I. Wasson, D.R. Marshall und P.A. Duffield, J. Chem. Soc. C 1969, 1449

94 C. Barnett, J. Chem. Soc. C 1967, 2436

95 E.M. Grant und D. Lloyd, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1970, 1320

8.1 Aminomethylierung von 1H-1,4-Diazepiniumsalzen mit N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid

Während bei der Aminomethylierung von 1 (siehe Kapitel 7) die Umsetzung durch die Entstehung eines Niederschlags aus der zunächst klaren Lösung genau verfolgt werden konnte, wurde eine Beurteilung des Verlaufs der Reaktion von 58•$HClO_4$ mit 54•Cl dadurch erschwert, daß infolge der Schwerlöslichkeit von 54•Cl in Acetonitril in Suspension gearbeitet werden mußte. Nachdem sich diese wider Erwarten auch nach 24 stündiger Reaktionszeit nicht geklärt hatte, wurde der Niederschlag schließlich isoliert und, obwohl dünnschichtchromatographisch kein neues Produkt nachgewiesen werden konnte, spektroskopisch analysiert. Hierbei zeigte sich, daß der Niederschlag tatsächlich nur aus Ausgangsverbindung bestand, diese jetzt jedoch als Hydrochlorid vorlag. Das in Acetonitril schwerlösliche 58•HCl mußte also durch Anionenaustausch mit dem Reagenz 54•Cl entstanden sein. Eine weitere Umsetzung dieser schwerlöslichen Verbindung mit dem Methyleniminiumsalz hatte danach offensichtlich nicht stattgefunden.



Auch die Durchführung des Versuchs mit 54•I führte nicht zum gewünschten Produkt. Schließlich wurde, um einen Anionenaustausch bei dieser Reaktion auszuschließen, das Hydrochlorid von 58 in die Reaktion eingesetzt.

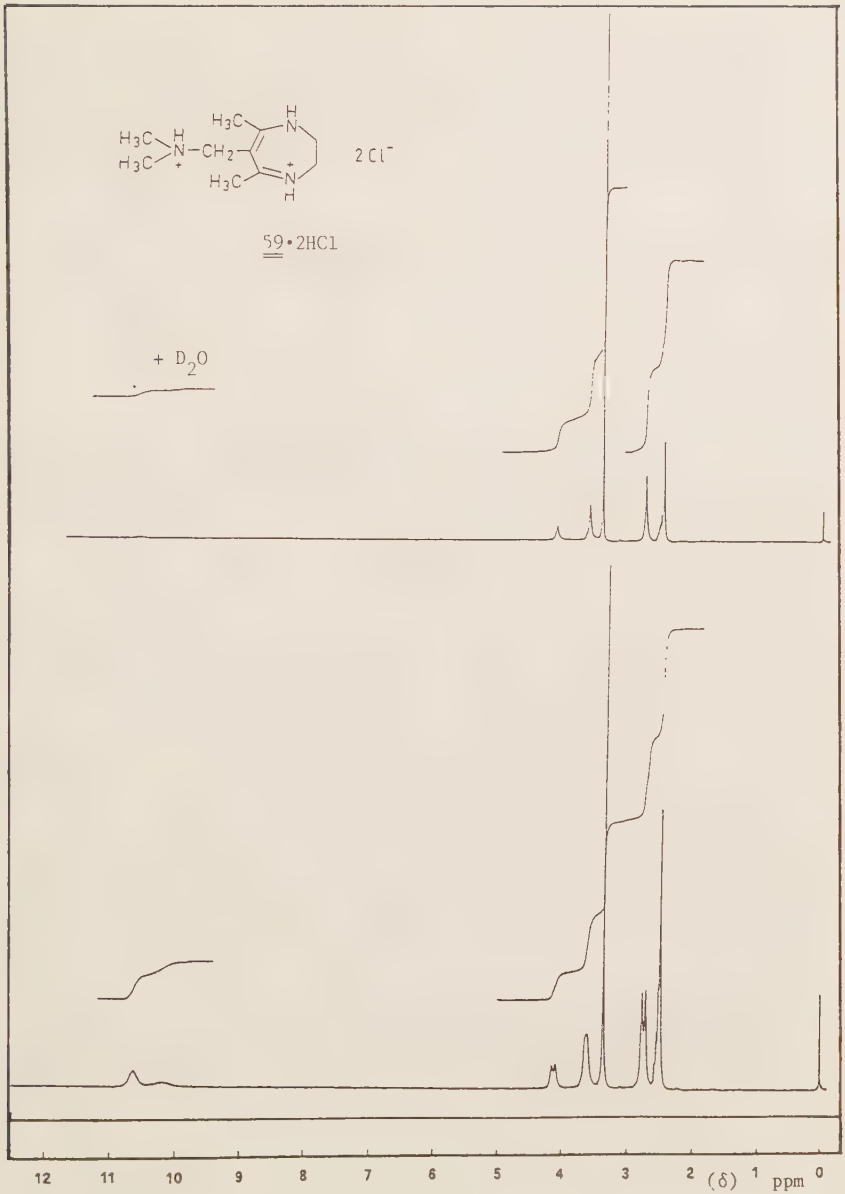
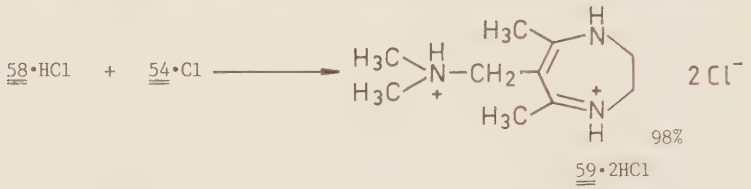


Abb. 20: ^{1}H-NMR-Spektrum von 59•2HCl in DMSO-d_6 (80 MHz)

Da unter diesen Bedingungen wiederum in Suspension gearbeitet werden mußte, erfolgte die Isolierung des Niederschlags ebenfalls nach einer willkürlich festgesetzten Reaktionsdauer von 24 Stunden. Wie das ^{1}H-NMR-Spektrum dieses Rohprodukts zeigte (Abb. 20), war es bei der Umsetzung der Hydrochloride tatsächlich zur Bildung der erwarteten C-Mannichverbindung 59•2HCl gekommen.



59•2HCl

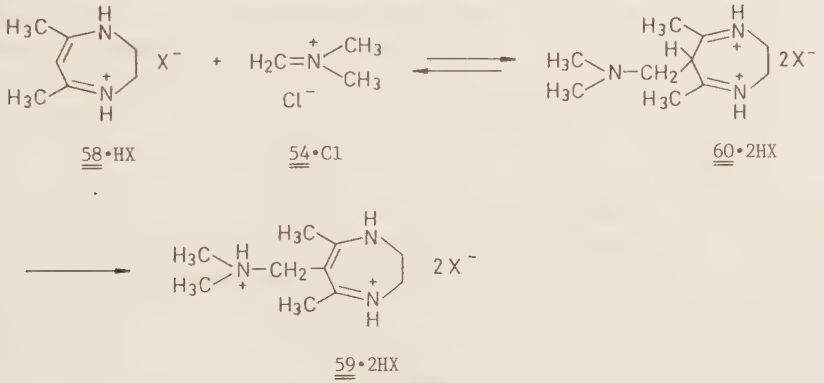
So ist das im Spektrum der Ausgangsverbindung 58•HCl bei 4,87 ppm registrierte Singulett des Methinprotons am C-6 im Spektrum des neuen Produkts 59•2HCl verschwunden, während die anderen Protonensignale des Heterocyclus im Vergleich zu 58•HCl in nahezu unveränderter Lage zur Resonanz kommen. Daneben treten im Spektrum von 59•2HCl zwei neue "Signale" auf, die eindeutig der Dimethylmethylenammonium-Gruppe zugeordnet werden können, wobei als Folge der vicinalen Kopplung mit dem NH-Proton die Methylengruppe bei 4,11, die Methylgruppen bei 2,71 ppm jeweils als Dublett erscheinen. Nach D_2O-Zusatz fallen diese Dubletts erwartungsgemäß zu Singuletts zusammen.

Um zu untersuchen, ob die Bildung der C-Mannichverbindung 59•2HX wirklich so entscheidend von einem ausreichenden Angebot an Chlorid-Ionen beeinflußt wird, wie es der oben beschriebene Versuch gezeigt hatte, wurde die Umsetzung von 58•$HClO_4$ mit 54•Cl unter Zusatz äquimolarer Mengen an Tetraethylammoniumchlorid wiederholt. Tatsächlich konnte auf diese Weise 59•2HCl wiederum in fast quantitativer Ausbeute gewonnen werden. Andererseits war es nicht möglich, durch Zugabe von 59•2HCl zu einer Lösung von $Mg(ClO_4)_2$ in Acetonitril die Aminomethylierung rückgängig zu machen.
Eine Erklärung für diese Befunde kann möglicherweise aus dem Mechanismus dieser Reaktion hergeleitet werden. Wie Untersuchungen zur Reaktion von 2,3-Dihydro-1H-1,4-diazepiniumperchloraten mit Elektrophilen gezeigt haben[96],

---

[96] D. Lloyd, H.P. Cleghorn und D.R. Marshall, Adv. Heterocycl. Chem. 17, 18 (1974)

müssen Umsetzungen dieser Art wie auch bei anderen elektrophilen Substitutionen über einen σ-Komplex ablaufen. Demgemäß könnte für die Aminomethylierung von 58•HX folgender Reaktionsweg formuliert werden:



58•HX 54•Cl 60•2HX

59•2HX

Die Ursache für die mangelnde Reaktionsbereitschaft des Diazepiniumperchlorats 58 könnte demnach dahingehend interpretiert werden, daß das Gleichgewicht des ersten Reaktionsschrittes dieser Umsetzung weit auf der Seite der Edukte liegt. Da diese Gleichgewichtslage unabhängig vom Anion auch für andere Salze von 58 bestehen muß, ist die quantitative Umsetzung zur C-Mannichverbindung bei Einsatz des Hydrochlorids am ehesten damit zu begründen, daß das hierbei entstehende Zwischenprodukt 60 als Dihydrochlorid wesentlich schwerer löslich ist als die Ausgangsverbindungen. Somit aber wird es dem Reaktionsgleichgewicht ständig entzogen und kann sich irreversibel zum Endprodukt stabilisieren.

Andererseits könnte dieses Phänomen jedoch auch mit der speziell durch die Art des Anions beeinflußten Reaktivität des Methyleniminiumsalzes zusammenhängen. Tatsächlich wird auch in anderem Zusammenhang eine derartige Abhängigkeit vermutet. Der reaktivitätssteigernde Effekt des Anions scheint

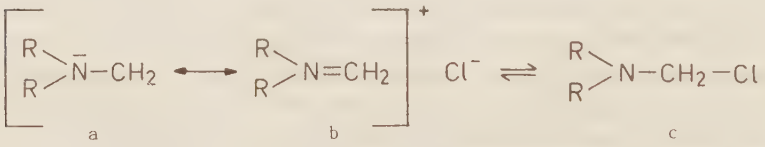
hiernach proportional zu seiner Basizität zu sein, woraus sich ableiten läßt, daß Fluoride reaktiver als Chloride und diese wiederum reaktiver als Perchlorate sind[97]. Systematische Studien liegen hierzu hingegen noch nicht vor[97].

Somit aber könnten die unterschiedlichen Ergebnisse, die bei der Aminoalkylierung von $\underline{\underline{58}}\cdot HClO_4$ und $\underline{\underline{58}}\cdot HCl$ mit dem Methyleniminiumchlorid $\underline{\underline{54}}$ erzielt wurden, möglicherweise auch mit dieser Hypothese erklärt werden. Es tritt nämlich bei Verwendung von $\underline{\underline{58}}\cdot HClO_4$ als Ausgangsverbindung ein Anionenaustausch (s.S.72) und damit die Bildung von Dimethylmethyleniminiumperchlorat ($\underline{\underline{54}}\cdot ClO_4$) ein, dessen Entstehung für den beschriebenen Rückgang der Umsetzungsrate verantwortlich sein könnte.

Der Grund für die differente Reaktivität unterschiedlicher Methyleniminiumsalze ist in ihrer Struktur zu suchen:

Die Fluormethylamin-Derivate, die sich durch hohe Reaktionsbereitschaft auszeichnen, sollen durch eine kovalente Halogen-Kohlenstoff-Bindung charakterisiert sein[98].

Dies gilt für Methyleniminium<u>chloride</u> nur mit Einschränkung. Aufgrund ihrer Eigenschaften werden sie normalerweise als mesomeriestabilisierte Carbenium- (a) bzw. Immonium-Ionen (b) formuliert[99], andererseits kann ein Gleichgewicht mit der kovalenten Form (c) nicht ganz ausgeschlossen werden[97,100]



a b c

Bei den Perchloraten ist im Gegensatz dazu mit einer kovalenten Bindung des Anions an die Methyleniminium-Komponente nicht zu rechnen.

Demzufolge wäre eventuell ein Zusammenhang zwischen der Reaktivität und dem α-Halogenamin-Charakter der Methyleniminium-Verbindung herzustellen.

---

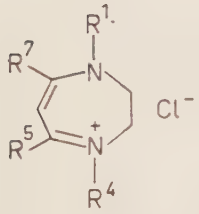
97 H. Böhme und H.G. Viehe, Iminium Salts in Organic Chemistry Part 1, John Wiley & Sons New York, S.154 und S.155, 1976

98 Siehe H. Böhme und H.G. Viehe, Lit.[97] S.151

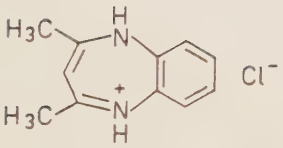
99 H. Böhme, E. Mundlos und O.E. Herboth, Chem. Ber. 90, 2003 (1957)

100 Siehe H. Böhme und H.G. Viehe, Lit.[97] S.150

In Anbetracht dieser Resultate wurden folglich weitere Umsetzungen mit Vertretern dieser Verbindungsklasse gleich mit den entsprechenden Hydrochloriden durchgeführt. Im allgemeinen konnten diese Salze durch Behandlung der Diazepiniumperchlorate mit einem Cl^--beladenen Ionenaustauscher gewonnen werden. Man gelangte so zu den Ausgangsverbindungen 61•HCl - 66•Cl. Eine Ausnahme bildete hier das Benzodiazepin 67•HCl, welches nach Synthese direkt als Hydrochlorid vorliegt[101].



	R^1	R^4	R^5	R^7
61•HCl	H	H	CH_3	C_6H_5
62•HCl	H	H	H	H
63•Cl	CH_3	CH_3	H	H
64•HCl	H	H	C_6H_5	C_6H_5
65•HCl	CH_3	H	H	H
66•Cl	C_6H_5	C_6H_5	CH_3	CH_3

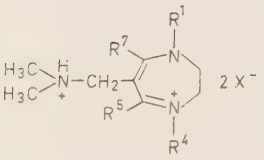


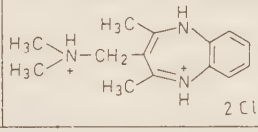
67•HCl

Die Umsetzung dieser Substanzen mit 54•Cl führte bei den Verbindungen 61•HCl - 63•Cl und 67•HCl zu den erwarteten C-Mannich-Produkten 68•2HX - 71•2HX, während bei 64•HCl und 65•HCl keine Reaktion eintrat. Dc-Untersuchungen des Ansatzes mit 66•Cl ließen zwar auf die Bildung des entsprechenden Mannichproduktes schließen, das jedoch in so geringer Menge entstand, daß von einer Isolierung abgesehen wurde.

---

101 J. Thiele und G. Steimmig, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 40, 955 (1907)



	R^1	R^4	R^5	R^7	Ausbeute
68•2HClO$_4$*	H	H	CH_3	C_6H_5	36%
69•2HCl	H	H	H	H	84%
70•ClO$_4$•HClO$_4$*	CH_3	CH_3	H	H	48%
71•2HCl					98%

* Die Substanzen wurden zur besseren Handhabung in die Perchlorate überführt

Die fehlende Reaktionsbereitschaft des in Position 5 und 7 phenylsubstituierten Diazepins 64•HCl kann sowohl auf sterische wie auch auf elektronische Einflüsse seitens der Phenylsubstituenten zurückgeführt werden. So ist denkbar, daß die zum reaktiven Zentrum α-ständigen Phenylringe das C-6-Atom räumlich erheblich abschirmen bzw. infolge ihres negativ induktiven Effektes die Elektronendichte an dieser Stelle so weit vermindern, daß ein elektrophiler Angriff nicht mehr erfolgen kann. Ähnliche Gründe lassen sich möglicherweise auch dafür anführen, daß die Aminomethylierung des nur noch einen Phenylsubstituenten in ortho-Stellung zum Reaktionsort tragenden Diazepins 61•HCl zu viel niedrigeren Ausbeuten führt als bei dem nicht substituierten 62•HCl oder auch den in 5 und 7 Stellung Methylgruppen tragenden Diazepinen 58•HCl und 67•HCl. Während bei 61•HCl die oben erläuterten Einflüsse - zumindest partiell - zum Tragen kommen können, sind räumliche Beeinträchtigungen durch Substituenten im Reaktionsverhalten der drei anderen Verbindungen ausgeschlossen.

Sehr unterschiedliche Befunde ergaben Untersuchungen zur Aminomethylierung mit Verbindungen, die als N-mono- bzw. N,N'-disubstituierte Diazepine vorlagen. Nur die Umsetzung des N,N'-dimethylsubstituierten Diazepins 63•Cl führte dabei nämlich zu einer mäßigen Ausbeute an C-Mannichverbindung, während das N,N'-diphenylsubstituierte Derivat 66•Cl kaum und die N-monomethylierte Verbindung 65•HCl überhaupt nicht reagierte. Diese Ergebnisse standen mit Beobachtungen in Einklang, wonach push-pull-Systeme mit tertiärer Aminogruppe als push-Funktion nur in Ausnahmefällen und dann mit schlechter

Ausbeute aminomethyliert werden konnten[102].
Überraschend war im Vergleich zwischen den N,N'-disubstituierten Diazepinen 63•Cl und 66•Cl der entscheidende Einfluß der Phenylsubstituenten auf die Reaktivität von 66•Cl; denn, wie Untersuchungen zur Konformation dieses Diazepiniumsalzes gezeigt haben[103], müßten - bedingt durch eine partielle Aufhebung der coplanaren Anordnung der Ringe zueinander - die elektronischen Wechselwirkungen zwischen ihnen eingeschränkt und damit Einflüsse der Phenylreste auf die Elektronendichte am β-C-Atom abgeschwächt sein. Die experimentellen Ergebnisse relativieren jedoch diese Annahmen.
Was schließlich die Reaktivität vom N-monomethylierten 65•HCl anbetrifft, so ist zu vermuten, daß diese Substanz deswegen nicht umgesetzt werden kann, weil sie in Acetonitril unlöslich ist.

Nachdem die oben beschriebenen Ergebnisse bestätigt hatten, daß eine C-Aminomethylierung von Diazepiniumsalzen grundsätzlich möglich ist, sollte in einem weiteren Versuch die Abhängigkeit dieses Reaktionsverhaltens vom Vorliegen des push-pull-Systems in diesen Verbindungen geprüft werden. Dazu wurde die Base 58 unter gleichen Bedingungen mit Dimethylmethyleniminiumchlorid behandelt. Selbst nach mehrtägiger Reaktionsdauer war die C-Mannichverbindung 59 dünnschichtchromatographisch nur in Spuren nachweisbar. Dagegen konnte als Hauptprodukt das Hydrochlorid von 58 isoliert werden, das wahrscheinlich als Folge der Zersetzung von 54•Cl bei der Aufarbeitung des Ansatzes entstanden war.
Damit hatte dieses Experiment gezeigt, daß die Aminomethylierung der 1H-1,4-Diazepine an ihre protonierte Struktur gebunden ist.

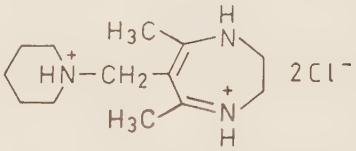
In Ergänzung zu diesen Untersuchungen wurden Versuche zur Aminomethylierung von 58•$HClO_4$ auch nach der konventionellen Methode durchgeführt, wobei Piperidin, Piperidin HCl und das Dipiperidinomethan sowie wäßrige Formaldehydlösung und Paraformaldehyd als Komponenten für die Bildung von Mannichreagenzien eingesetzt wurden.
Die jeweils in Ethanol gelösten Ansätze wurden mehrere Stunden sowohl bei Raumtemperatur gerührt wie auch unter Rückfluß gekocht. Bei keinem dieser

---

[102] H. Möhrle und J. Herbke, Pharmazie 35, 288 (1980)

[103] Siehe D. Lloyd, H.P. Cleghorn und D.R. Marshall, Lit.[96] S.16

Ansätze war eine Umsetzung von $\underline{\underline{58}}\cdot HClO_4$ zu der gewünschten C-Mannichverbindung zu beobachten.



$\underline{\underline{72}}\cdot 2HCl$

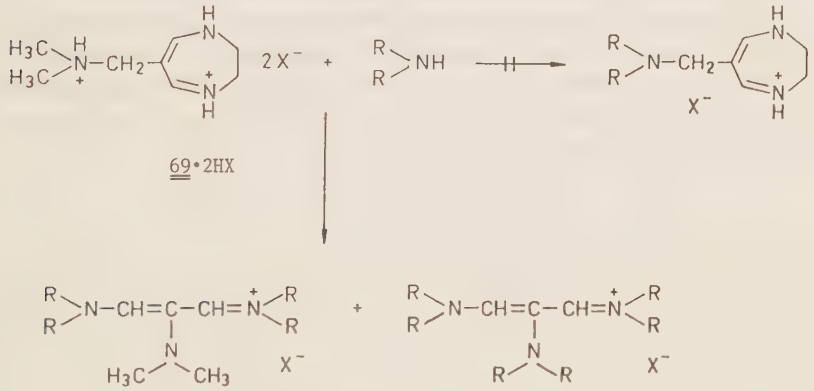
Erst die Reaktion mit Paraformaldehyd und Piperidin HCl in Eisessig führte nach mehrstündigem Kochen zu einem neuen Produkt, das dünnschichtchromatographisch mit der auf anderem Wege hergestellten C-Mannichverbindung $\underline{\underline{72}}\cdot 2HCl$ identisch war.

8.1.1 Aminaustauschreaktionen mit dem aminomethylierten 2,3-Dihydro-5,7-dimethyl-1H-1,4-diazepin-hydrochlorid (59•2HCl)

Aminomethylverbindungen mit beweglichem H-Atom in β- bzw. vinyloger β-Stellung zum Aminstickstoff neigen besonders unter thermischer Belastung zur Abspaltung des Aminrestes[89]. An die dabei resultierenden ungesättigten Verbindungen können dann erneut Amine addiert werden.

Aus diesem Grunde war es von Interesse zu prüfen, ob auch mit den oben beschriebenen C-Mannichverbindungen, die dieses Strukturmerkmal aufweisen, ein Aminaustausch durchgeführt werden konnte.

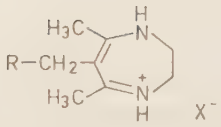
Für die nachfolgenden Untersuchungen wurde exemplarisch 59•2HCl ausgewählt, und zwar nicht nur deswegen, weil diese Verbindung leichter zugänglich ist als die anderen Mannichprodukte, sondern vor allem auch deshalb, weil die α-C-Atome dieses Moleküls substituiert sind. Bei entsprechend unsubstituierten Diazepinen hätte nämlich als Konkurrenzreaktion ein nucleophiler Angriff des Austauschamins am C-5 und C-7 und im Anschluß daran eine Ringspaltung erfolgen können[104].

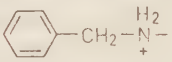


69•2HX

104 D. Lloyd, H. McNab und D.R. Marshall, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1975, 1260

Als Austauschamine dienten Benzylamin, Piperidin und Imidazol, die ethanolischen Lösungen von 59•2HCl jeweils im Überschuß zugesetzt wurden. Die Isolierung der neuen Produkte aus den mehrere Stunden unter Rückfluß erhitzten Ansätzen wurde dadurch erschwert, daß sie als Gemische von Mono- und Dihydrochloriden vorlagen.



	72•HCl	73•2HClO4	74•2HClO4
R			

Zur Gewinnung des Imidazol- 73 und Benzylamin-Derivates 74 als jeweils einheitliches Salz wurden deshalb die Basen extrahiert und in die Diperchlorate überführt.

Die Reinigung des Piperidin-Derivates 72 gelang auf diesem Wege nicht, weil sowohl die Dihydrochloride als auch die Diperchlorate dieser Verbindung extrem hygroskopisch waren. Dagegen konnte nach Eindampfen dieses Ansatzes und Extraktion des Rückstandes mit Ether nach Umkristallisation aus Acetonitril dünnschichtchromatographisch reines 72 gewonnen werden, das nach dem ^{1}H-NMR-Spektrum als Monohydrochlorid vorlag.

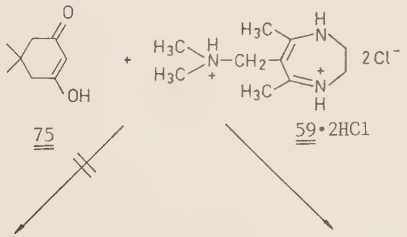
8.1.2 Versuche zur Umsetzung von aminomethyliertem 2,3-Dihydro-5,7-dimethyl-1H-1,4-diazepin-hydrochlorid mit CH-aciden Verbindungen

Nachdem die Aminaustauschreaktionen mit 59•2HCl erfolgreich verlaufen waren, sollte anschließend geprüft werden, ob das hierbei vermutete ungesättigte Intermediat bei Anwesenheit CH-acider Verbindungen im Sinne einer Michael-Addition reagieren könnte.

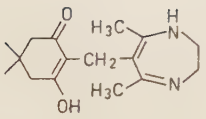
Die Umsetzung von 59•2HCl mit Malonsäuredimethylester führte, wie die dc-Kontrolle des Reaktionsablaufs zeigte, mit Kalium-tert.-Butylat in Xylol lediglich zum Verbrauch der Ausgangssubstanz, nicht jedoch zu einem definierten neuen Produkt. Es war anzunehmen, daß unter diesen Bedingungen eine völlige Zersetzung von 59•2HCl eingetreten war[105].

Ein weiterer Versuch mit Dimedon (75) als CH-acider Komponente wurde daher unter milderen Bedingungen in ethanolischer Natriumethanolat-Lösung durchgeführt, wobei die Base in dreifach molarem Überschuß vorlag. Auch unter diesen Bedingungen konnte jedoch kein Hinweis auf das gewünschte Produkt 76 erhalten werden. Neben den Ausgangsverbindungen 59 und 75 waren dünnschichtchromatographisch als neue Produkte, wie sich anhand der entsprechenden Referenzsubstanzen belegen ließ, lediglich das Methylenbisdimedon 77 und das Diazepin 58 nachweisbar.

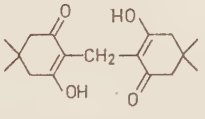
Dieser Reaktionsverlauf ließ also eher auf eine Retromannichreaktion in geringem Maße schließen.



75 59•2HCl

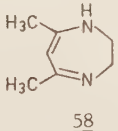


76



77

+



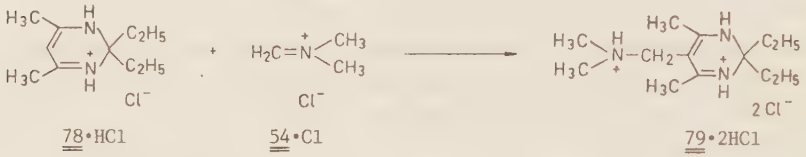
58

---

105 Siehe D. Lloyd, H.P. Cleghorn und D.R. Marshall, Lit.[96] S.3 und S.7

8.2 Aminomethylierung eines 1,2-Dihydropyrimidinium-chlorids mit N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid

In Analogie zu den 2,3-Dihydro-1H-1,4-diazepiniumchloriden war auch bei der Klasse der 1,2-Dihydropyrimidiniumsalze mit einer C-Aminoalkylierung durch N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid (54•Cl) an der entsprechenden Position im Molekül zu rechnen.



78•HCl 54•Cl 79•2HCl

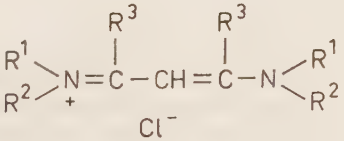
Als Vertreter dieser Substanzklasse wurde die durch Anionenaustausch aus dem Perchlorat erhaltene Verbindung 78•HCl in Acetonitril mit 54•Cl umgesetzt. Die spektroskopische Untersuchung des Reaktionsproduktes 79•2HCl belegte die erwartete Struktur.

8.3 Aminomethylierung von 1,5-Diaza-pentadieniumsalzen mit N,N-Dimethyl-methyleniminiumchlorid

Die in Tabelle 8 aufgeführten 1,5-Diaza-pentadieniumsalze, die formal acyclische vinyloge Amidine darstellen, wurden auf ihre Reaktionsbereitschaft mit N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid (54•Cl) unter jeweils gleichen Bedingungen geprüft.

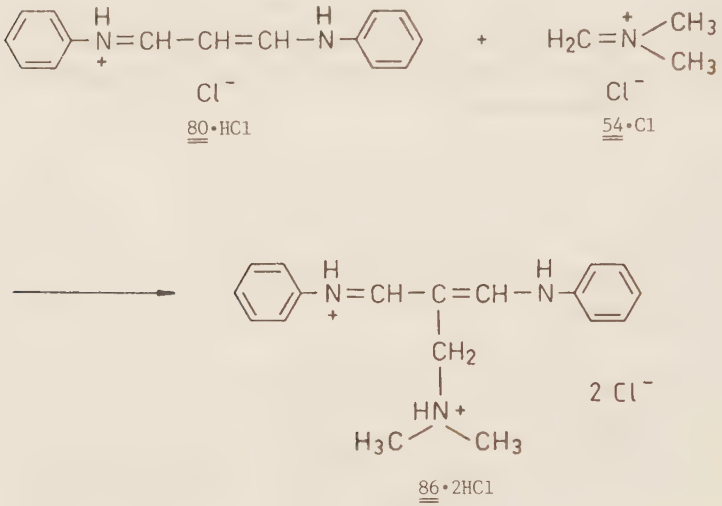
Tab. 8:

	R^1	R^2	R^3
80•HCl		H	H
81•HCl		H	CH_3
82•Cl		CH_3	H
83•Cl			H
84•Cl	$R^1 + R^2$:		H
85•Cl	$R^1 + R^2$:		H



Dabei zeigte lediglich 80•HCl die erwartete Umsetzung zur C-Mannichverbindung 86•2HCl, während in den Ansätzen der anderen Substanzen 81•HCl - 85•Cl selbst

nach verlängerter Versuchsdauer dünnschichtchromatographisch ausschließlich die jeweiligen Ausgangsverbindungen nachweisbar waren.



80•HCl + 54•Cl → 86•2HCl

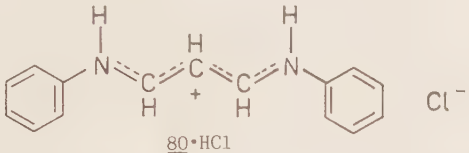
Somit konnte am Beispiel von 80•HCl bewiesen werden, daß prinzipiell auch acyclische vinyloge Amidine unter diesen Aminomethylierungsbedingungen das Reaktionsverhalten eines push-pull-Alkens aufweisen. Interessant war in diesem Zusammenhang die Beobachtung, daß 80 auch als Perchlorat - im Gegensatz zum Diazepiniumperchlorat 58•$HClO_4$ - zur entsprechenden Mannichverbindung umgesetzt werden konnte.

Für die fehlende Reaktionsbereitschaft der anderen Verbindungen können verschiedene Gründe in Betracht gezogen werden.

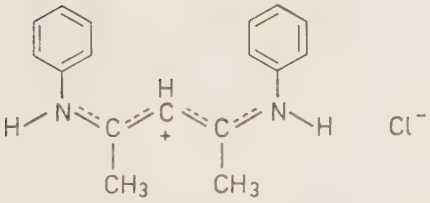
Hinsichtlich der push-pull-Eigenschaften und damit der Elektronendichte am reaktiven β-C-Atom konnte für 80•HCl und 81•HCl ein gleichartiges Reaktionsverhalten vorausgesetzt werden. Folglich lag der Gedanke nahe, für das Ausbleiben der Reaktion an 81•HCl vor allem sterische Effekte verantwortlich zu machen. Für diese Annahme spricht auch die Tatsache, daß, wie an anderen kationischen Vertretern aus der Reihe der Trimethincyanine gezeigt worden ist, 80•HCl und 81•HCl bezüglich des chromophoren Systems

N-C-C-C-N ebenfalls in der all-trans-Konfiguration vorliegen müssen[106,107].
6 π

Daraus ergeben sich für die betrachteten Verbindungen die folgenden Konfigurationsformeln:



80•HCl



81•HCl

Da aufgrund der Elektronendelokalisierung die Systeme planar sein müssen, sind die einzelnen Gruppen in diesen Verbindungen fixiert. Bei 80•HCl sind die Phenylreste, weil die α-C-Atome unsubstituiert sind, zum β-C-Atom transständig. Ein sterischer Einfluß auf die reaktive Stelle im Molekül wird somit also nicht ausgeübt.

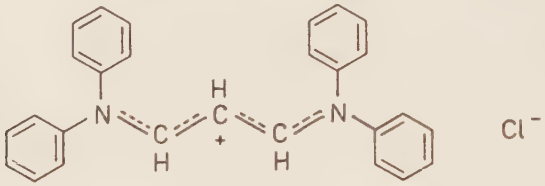
Im Gegensatz dazu dürften in 81•HCl die Phenylsubstituenten zum β-C-Atom cis-ständig sein, was auch durch ^{1}H-NMR-spektroskopische Untersuchungen belegt worden ist[107]; denn nur diese Konfiguration, in der die Phenyl- und Methylgruppen in trans-Stellung zueinander angeordnet sind, schließt eine gegenseitige sterische Behinderung dieser Substituenten aus. Damit aber könnte die räumliche Abschirmung durch die sperrigen Phenylgruppen als Ursache für das Ausbleiben der Aminomethylierung von 81•HCl verantwortlich gemacht werden.

---

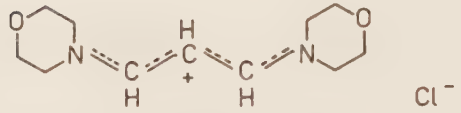
106 K. Feldmann, E. Daltrozzo und G. Scheibe, Z. Naturforsch. Teil B 22, 722 (1967)

107 D.Lloyd, H. McNab und D.R. Marshall, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1978, 1454

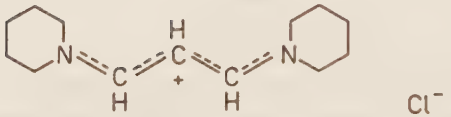
Auch bei den Verbindungen 83•Cl, 84•Cl und 85•Cl können sterische Einflüsse für die fehlende Reaktionsbereitschaft angenommen werden[108].



83•Cl

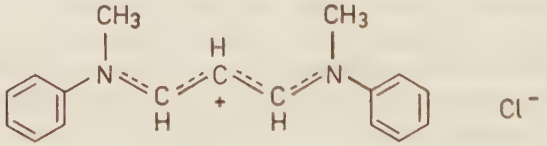


84•Cl



85•Cl

Dagegen wäre bei 82•Cl eine Konfiguration denkbar, in der nicht die sperrigen Phenylreste, sondern die Methylgruppen zum β-C-Atom cis-ständig sind, was eventuell eine Herabsetzung der 1,3-Wechselwirkung zur Folge haben könnte.



82•Cl

---

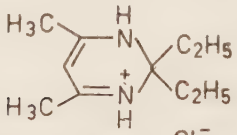
108 G. Scheibe, W. Seiffert, H. Wengenmayr und C. Jutz, Ber. Bunsenges. Phys. Chem. 67, 560 (1963)

Tatsächlich trat aber auch bei 82•Cl keine Aminomethylierung ein, was neben den erwähnten sterischen Einflüssen auch damit zusammenhängen konnte, daß in dieser Verbindung die push-Funktion als tertiäre Aminogruppe vorliegt. Und push-pull-Systeme mit dieser Gruppe als Donatorfunktion ließen sich bisher nur in Ausnahmefällen aminomethylieren[102].

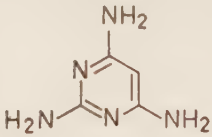
Im übrigen kann dieses Strukturmerkmal natürlich auch als Ursache für die beschriebenen negativen Versuchsergebnisse mit 83•Cl, 84•Cl und 85•Cl angesehen werden.

9 Aminomethylierung von 2,4,6-Triaminopyrimidin

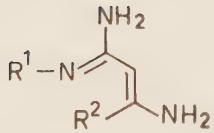
Nachdem das 1,2-Dihydropyrimidiniumsalz 78•HCl als push-pull-System reagiert hatte (s.S.84), stellte sich die Frage, ob 2,4,6-Triaminopyrimidin (87) eine vergleichbare Umsetzung unter Aminoalkylierungsbedingungen zeigen würde, obgleich die Strukturtypen nicht völlig analog sind.



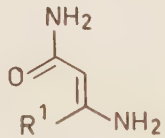
78•HCl Cl^-



87



A



B

Während 78•HCl eine vinyloge Amidiniumverbindung darstellt, ist 87 formal als vinyloges Guanidin bzw. als "Amidino-Enamin" A anzusehen. Da mit "Carbamoyl-Enamin"-Derivaten B schon C-Aminomethylierungsreaktionen beschrieben worden sind[22], war von 87 unter Aminoalkylierungsbedingungen möglicherweise das gleiche Reaktionsverhalten zu erwarten. Andererseits konnte der push-pull-Charakter dieser Verbindung durch deren Aromatizität aber auch vermindert sein.

Zu den bisher beschriebenen Reaktionen, die auf einen push-pull-Charakter von 87 hindeuten, zählen Substitutionen am C-5 dieser Verbindung mit Elektrophilen wie NO^+ [109], NO_2^+ [110] und Diazoniumsalzen[111].

---

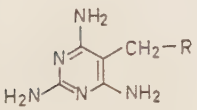
109 H. Sato, M. Nakajima und H. Tanaka, J. Chem. Soc. Jpn., Pure Chem. Sect. 72, 866 (1951); ref. : C.A. 47: 5946 e (1953)

110 S. Gabriel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 34, 3362 (1901)

111 S.S. Chatterjee, D.R. Garrison, R. Kaprove, J.F. Moran, A.M. Triggle, D.J. Triggle und A. Wayne, J. Med. Chem. 14, 499 (1971)

Darüber hinaus wurde 87 auch als CH-acide Komponente in der Mannich-Reaktion eingesetzt. Die hierbei verwendeten primären Amine[112] und Hydroxylamine[113] wurden mit dem Ziel ausgewählt, zu Tetrahydrofolsäureisomeren zu gelangen. Die bei dieser Reaktion als Zwischenstufen postulierten C-Mannich-Basen wurden im Zusammenhang mit diesen Arbeiten allerdings nicht isoliert. Es war daher von Interesse, die Mannich-Reaktion von 87 mit sekundären Aminen durchzuführen, um eine Stabilisierung der vermuteten Reaktionsprodukte durch Ringschluß auszuschließen und somit zu prüfen, ob dabei stabile C-Mannich-Basen entstehen würden.

Um eine Polymerisation von 87 mit Formaldehyd zu vermeiden, wurde zunächst das jeweilige Amin mit Formaldehyd zur Umsetzung gebracht und erst dann 87 dem Reaktionsgemisch hinzugefügt. Bei den nach mehrstündigem Kochen in guter Ausbeute gewonnenen Rohprodukten handelt es sich in allen Fällen, wie die Elementaranalysen der gereinigten Substanzen zeigten, um die monoaminomethylierten Basen. Aus den ^{1}H-NMR-Spektren der Verbindungen 88 - 92 war eindeutig zu entnehmen, daß die jeweilige Substitution ausschließlich am C-5 von 87 erfolgt war. Eine Reaktion an einer der drei Aminogruppen in Analogie zur Aminalbildung beim Ethacridin (1) war hier also nicht eingetreten.



	R
88	
89	
90	
91	
92	

112 T.J. Delia und S.M. Sami, J. Heterocycl. Chem. 18, 929 (1981)

113 T.J. Delia, D.D. Kirt und S.M. Sami, J. Heterocycl. Chem. 20, 145 (1983)

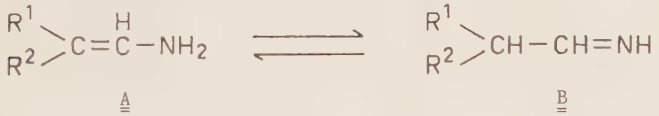
Des weiteren wurde 87 auch mit N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid (54•Cl) umgesetzt. Die dc-Untersuchung des Reaktionsansatzes zeigte zwar, daß die Ausgangsverbindung völlig verbraucht worden war, jedoch gelang es nicht, aus diesem Ansatz ein einheitliches Produkt zu isolieren.
Ergänzend dazu wurde versucht, auch ein Salz von 87 sowohl mit einem Methyleniminiumsalz als auch nach der klassischen Methode zu aminomethylieren, da diese Substanz in protonierter Form ein vinyloges Amidinium-Ion darstellt und somit formal als push-pull-System angesehen werden konnte.
Zur Umsetzung mit dem Methyleniminiumsalz wurden hierbei die entsprechenden Tetrafluoroborate von 87 und 54 ausgewählt, nachdem sich mit dem Dihydrochlorid von 87 Löslichkeitsprobleme in Acetonitril ergeben hatten. Obwohl hierbei nur ca. 50 Prozent der Ausgangsverbindung umgesetzt wurde, konnte das Reaktionsprodukt nach schonender Freisetzung der Base säulenchromatographisch von der Ausgangsverbindung 87 abgetrennt und gereinigt werden. Ein Vergleich des ^{1}H-NMR-Spektrums dieses Produktes mit dem von 92 erwies eindeutig die Identität der Verbindungen.
Dagegen lieferte die Aminomethylierung von 87•HBF_4 nach der konventionellen Methode, also mit Formaldehyd und Dimethylamin, einen Niederschlag, der weder gereinigt noch spektroskopisch interpretiert werden konnte.

10 Umsetzung ausgewählter 2,3-Dihydro-1H-1,4-diazepiniumperchlorate mit 1,3,5-Triazin

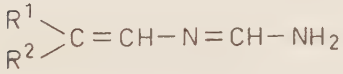
1,3,5-Triazin (93) kann als geeigneter Lieferant für Ein-Kohlenstoff-Bausteine in der Synthese organischer Verbindungen eingesetzt werden. Dieser Heterocyclus geht mit H-aktiven Verbindungen Reaktionen ein, die Aminomethinylierungen darstellen[114].

Da einige 2,3-Dihydro-1H-1,4-diazepiniumsalze bei der Umsetzung mit N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid (54•Cl) aminomethyliert werden konnten, sollte zusätzlich geprüft werden, ob in Analogie dazu diese Verbindungen mit 1,3,5-Triazin (93) Aminomethinylierungen eingehen würden.

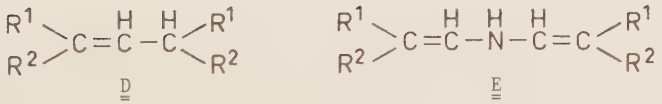
Grundsätzlich waren bei der Reaktion von 93 mit aktiven Methylen-Verbindungen die vier folgenden Produkttypen erhalten worden:



A B



C



D E

Die Derivate mit der allgemeinen Formel D und E sind dabei als Folgeprodukte von A bzw. B anzusehen[114].

---

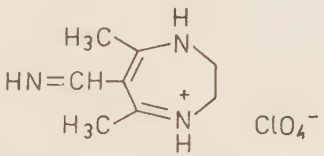
[114] A. Kreutzberger und K. Kolter, Pharm. Ztg. 130, 2632 (1985)

Bei der Umsetzung eines 2,3-Dihydro-1H-1,4-diazepinsalzes mit 1,3,5-Triazin (93) war am ehesten mit der Bildung eines Produktes vom Verbindungstyp A oder B zu rechnen, von dem jedoch anzunehmen war, daß es sehr instabil sein würde.

10.1 Umsetzung von 2,3-Dihydro-5,7-dimethyl-1H-1,4-diazepiniumperchlorat ($\underline{\underline{58}}\cdot HClO_4$) mit 1,3,5-Triazin

In Anlehnung an beschriebene Versuchsbedingungen für die Umsetzung CH-aktiver Verbindungen mit 1,3,5-Triazin ($\underline{\underline{93}}$)[115] wurden das Perchlorat von $\underline{\underline{58}}$ und 1,3,5-Triazin ($\underline{\underline{93}}$) zunächst in absolutem Methanol unter Zusatz einiger Tropfen Piperidin als Katalysator mehrere Stunden unter Rückfluß gekocht. Hierbei trat nach einiger Zeit zwar eine gelbliche Verfärbung der Reaktionslösung auf, dc-Kontrollen zeigten aber fast ausschließlich Ausgangsverbindung.

Aus diesem Grunde wurde eine andere häufig erwähnte Variation zur Aminomethinylierung ausprobiert[116], die sich von der ersten Vorschrift allerdings nur darin unterschied, daß der Ansatz nicht gekocht, sondern bei Raumtemperatur stehengelassen wurde. Tatsächlich konnten auf diese Weise nach mehrtägigem Stehen des Ansatzes dunkelrote Kristalle abfiltriert werden, die sich dünnschichtchromatographisch als einheitliches Produkt erwiesen. Aus der Elementaranalyse und dem ^{1}H-NMR-Spektrum war zu entnehmen, daß das bei dieser Umsetzung erwartete Produkt $\underline{\underline{94}}\cdot HClO_4$ mit Sicherheit nicht entstanden war.



$\underline{\underline{94}}\cdot HClO_4$

Laut Elementaranalyse lag in der Verbindung ein Verhältnis von C:H:N von 1 : 1,03 : 0,37 vor. Da die Daten des ^{1}H-NMR-Spektrums auf elf Protonen schließen ließen, ergab sich für die Verbindung unbekannter Struktur unter der Annahme, daß noch ein Perchlorat-Anion pro Molekül vorhanden war, folgende Bruttoformel: $C_{11}H_{11}N_4)^+ ClO_4^-$. Die nach dieser Summenformel berechnete elementare Zusammensetzung korrelierte recht gut mit den gefundenen Werten.

Ber.: C 44,23 H 3,71 N 18,76
Gef.: C 43,94 H 3,79 N 18,92

---

115 A. Kreutzberger und D. Abel, Arch. Pharm.(Weinheim) 302, 374 (1969)

116 A. Kreutzberger und D. Abel, Arch. Pharm.(Weinheim) 301, 893 (1968)

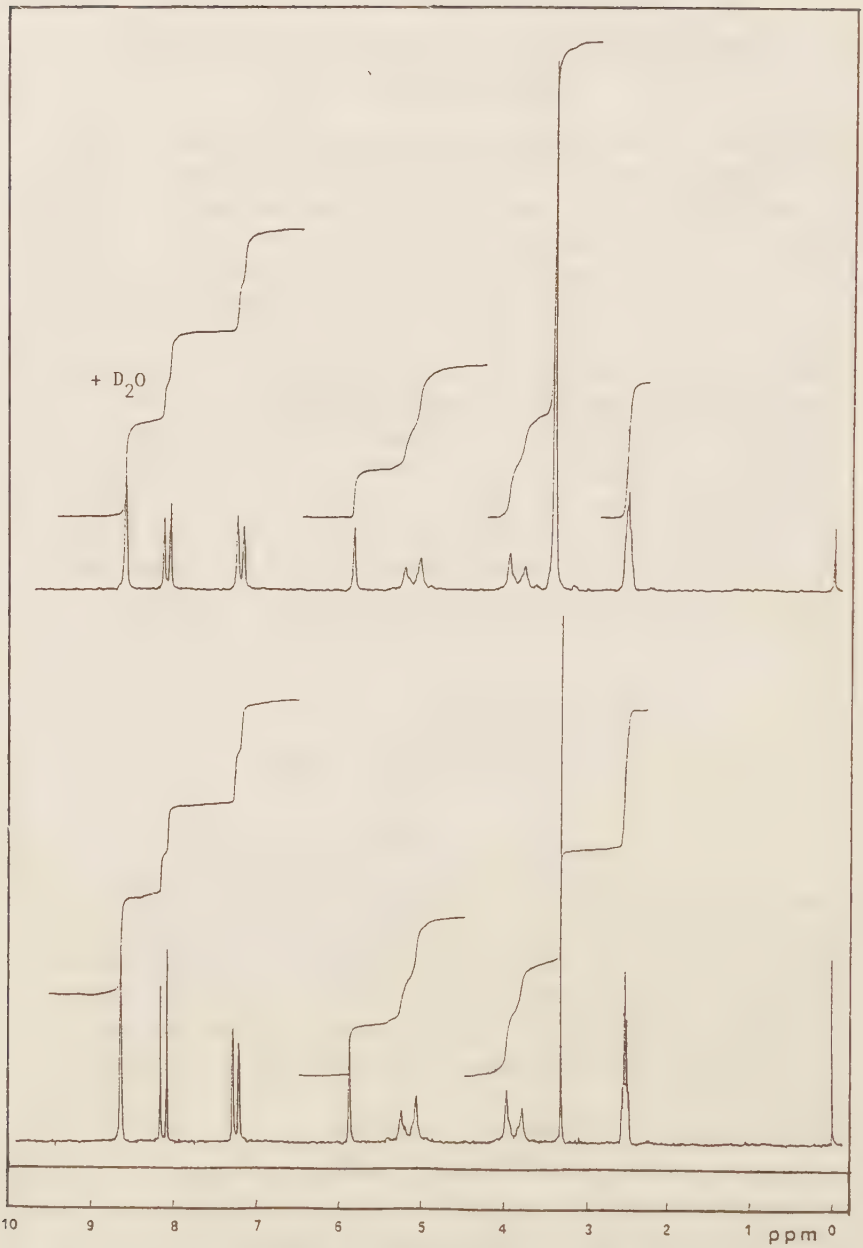


Abb. 21: ^{1}H-NMR-Spektrum von $\underline{\underline{95}}\cdot ClO_4$ in DMSO-d_6 (80 MHz)

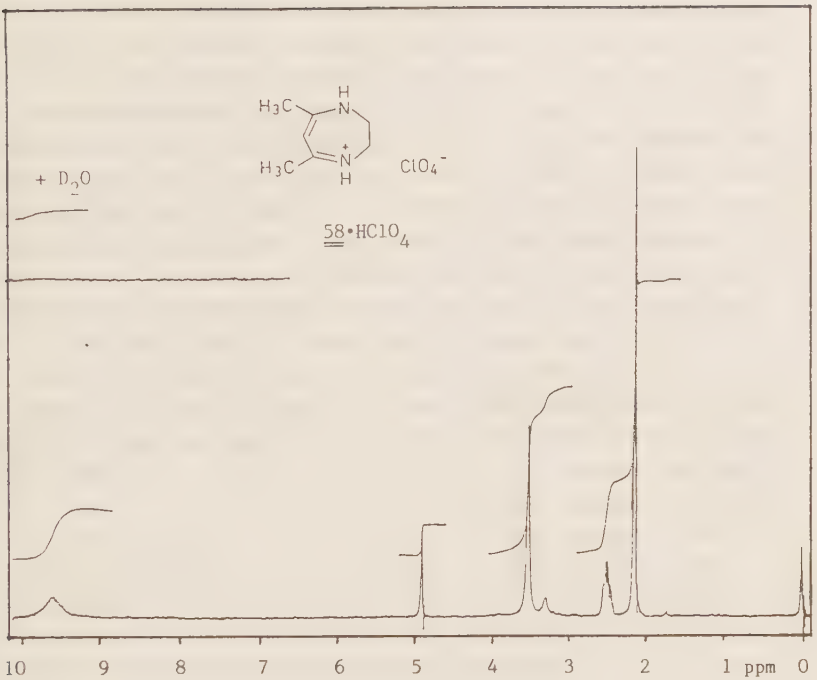
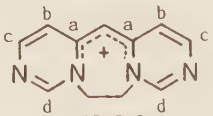


Abb. 22: ^{1}H-NMR-Spektrum von 58•$HClO_4$ in DMSO-d_6 (60 MHz)

Weitere wertvolle Hinweise auf die Struktur der neuen Verbindung sollte ein Vergleich ihres ^{1}H-NMR-Spektrums mit dem der Ausgangsverbindung 58•$HClO_4$ ergeben.

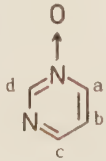
Hierbei fiel sogleich auf, daß das Signal der beiden Methylgruppen am C-5 und C-7, das bei der Ausgangsverbindung 58•$HClO_4$ bei 2,12 ppm erscheint, nicht mehr vorhanden war. Des weiteren konnte gezeigt werden, daß nach Zugabe von D_2O bei Verbindung 95 kein Protonenaustausch stattfand. Diese beiden Beobachtungen wiesen somit auf die möglichen Reaktionsorte im Molekül der Ausgangsverbindung 58•$HClO_4$ hin. Aus dem Fehlen austauschbarer Protonen und der Anwesenheit des Perchlorat-Anions konnte im übrigen geschlossen werden, daß 95 als quartäres Salz vorlag.

Von den sechs "Signalen" im ^{1}H-NMR-Spektrum von $\underline{\underline{95}}\cdot ClO_4$ mußten fünf jeweils zwei Protonen und eins einem Proton zugeordnet werden. Diese Tatsache deutete auf eine völlig symmetrische Struktur von $\underline{\underline{95}}\cdot ClO_4$ hin.
Die zwischen 6,00 und 3,5 ppm registrierten drei Signale entsprachen dabei fünf Protonen, die aufgrund ihrer Resonanzlage mit der Teilstruktur des Diazepinrings in Einklang standen. Das Singulett bei 5,88 ppm war damit dem Methinproton des Diazepinrings zuzuschreiben. Hiermit ließ sich eindeutig belegen, daß das C-6 in $\underline{\underline{58}}\cdot HClO_4$, das ursprünglich als Reaktionsort in Frage gekommen war, an der Umsetzung mit 1,3,5-Triazin ($\underline{\underline{93}}$) nicht teilgenommen hatte. Die vier Protonen der beiden Methylengruppen, die bei $\underline{\underline{58}}\cdot HClO_4$ zu einem Signal zusammenfallen, erschienen hier jeweils als "Dublett" bei 5,16 und 3,89 ppm. Trotz der postulierten Symmetrie des Moleküls mußte hieraus der Schluß gezogen werden, daß die Methylenprotonen der Diazepinstruktur magnetisch nicht äquivalent waren. Diese Folgerung ließ sich mit der Aufhebung der Ringinversion und der daraus resultierenden räumlichen Fixierung der Methylengruppen erklären[117].
Mit diesen Erkenntnissen stand folgende Struktur für $\underline{\underline{95}}\cdot ClO_4$ in Einklang:



$\underline{\underline{95}}\cdot ClO_4$ $\quad ClO_4^-$

Die chemische Verschiebung und die Kopplungskonstanten der Protonen b, c und d in den Pyrimidinringen von $\underline{\underline{95}}\cdot ClO_4$ konnten annähernd mit den entsprechenden Daten für die jeweiligen H-Atome des Pyrimidin-N-oxids ($\underline{\underline{96}}$) verglichen werden[118]:



$\underline{\underline{96}}$

(a) 8,43 $\quad J_{b,c} = 4,9$
(b) 7,34 $\quad J_{b,d} = 1,0$
(c) 8,24 $\quad J_{c,d} = 0$
(d) 8,98

---

117 H. Meier, H. Gugel und H. Kolshorn, Z. Naturforsch. Teil B 31, 1270 (1976)
118 Pretsch/Clerc/Seibl/Simon, Tabellen zur Strukturaufklärung org. Verb., Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York, S. H280, 1981

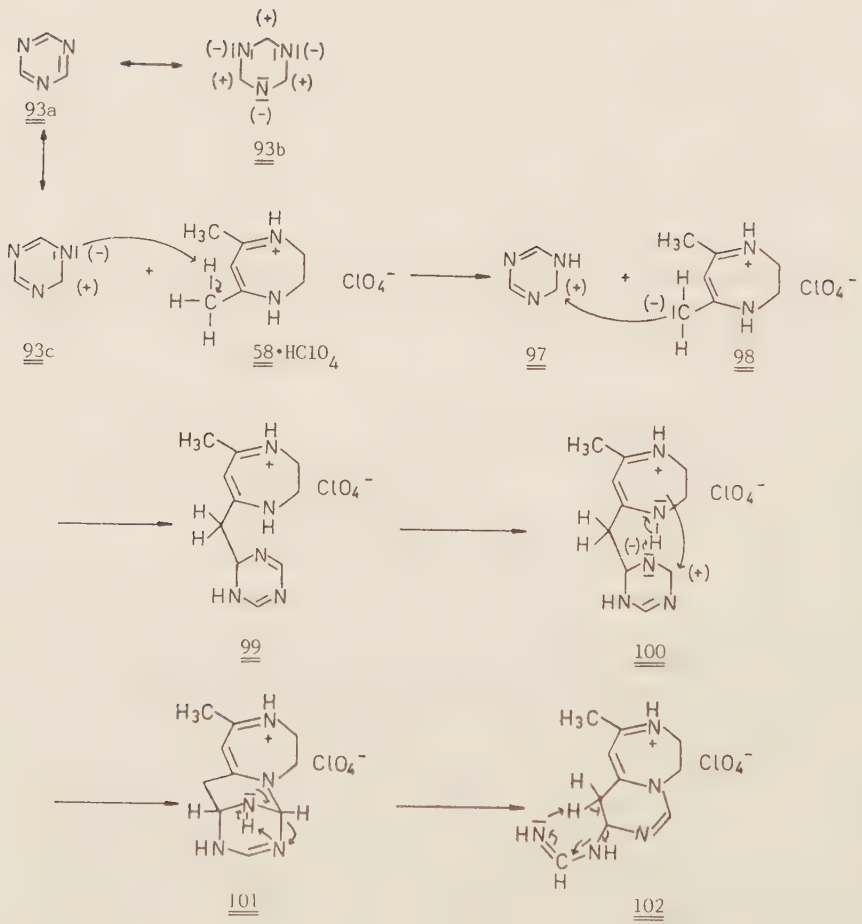
Unter Berücksichtigung der für Pyrimidin-N-oxid (96) angegebenen chemischen Verschiebungen und Multiplizitäten der Signale mußten das Singulett bei 8,67 ppm den mit d bezeichneten Protonen, das Dublett bei 8,16 ppm den H-Atomen c und das Doppeldublett bei 7,27 ppm den Protonen b zugeordnet werden.
Auch die Werte der entsprechenden Kopplungskonstanten stimmten in der Größenordnung mit denen der Vergleichssubstanzen überein. Obwohl d theoretisch mit c koppeln kann, war im Spektrum keine Aufspaltung des betreffenden Signals festzustellen. Dies aber konnte durchaus mit der zu kleinen Kopplungskonstante zusammenhängen. Das Proton c koppelt nur mit dem H-Atom b, wobei in guter Annäherung an die Vergleichssubstanz 96 die Kopplungskonstante ~ 6,2 Hz beträgt. Das gleiche gilt für das Proton b, für das Werte von $J_{b,d} \simeq 0{,}7$ Hz und $J_{b,c} \simeq 6{,}2$ Hz gefunden wurden.
Auch das ^{13}C-NMR-Spektrum von 95•ClO_4 belegt die symmetrische Struktur dieses Moleküls, was in dem Auftreten von nur sechs unterschiedlichen Signalen zum Ausdruck kommt.

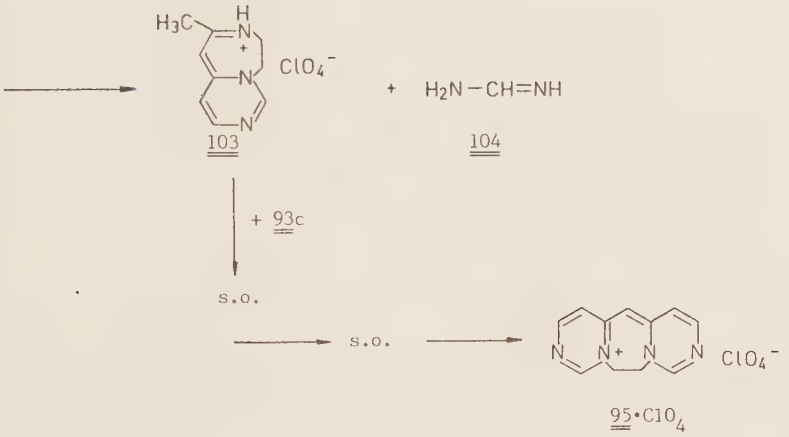
Reaktionsmechanismus:
Bei der Umsetzung des Diazepins 58•$HClO_4$ mit 1,3,5-Triazin (93) kommt es nicht zu einer Reaktion an der CH-aktiven Position 6 im Diazepinring, sondern stattdessen,bedingt durch die günstigen Positionen weiterer nucleophiler Zentren im Molekül,zu einem zweifachen intramolekularen Ringschluß.
In 58•$HClO_4$ stellen die Methylgruppen und Stickstoffe die nucleophilen Zentren dar. Es ist bekannt, daß α-ständige Methylgruppen von Vinamidiniumsalzen H-aktiv sind[18] und 1,3,5-Triazin (93) mit aktiven Methylgruppen reagieren kann[119]. Ebenso sind Umsetzungen von 93 mit Amidinen beschrieben[119].
Da 58•$HClO_4$ als vinyloges Amidiniumsalz angesehen werden kann, ist also auch hier zu erwarten, daß die α-ständigen Methylgruppen CH-aktiv und die Reaktivität der Stickstoffe mit denen von Amidinen vergleichbar sind.
Bei dieser Reaktion kann entweder die Methylgruppe oder der Stickstoff zuerst mit dem 1,3,5-Triazin (93) reagieren. Die beiden intramolekularen Ringschlüsse zum Tricyclus können gleichzeitig an beiden Seiten des Moleküls oder nacheinander über die Zwischenstufe des Bicyclus erfolgen. Zur Vereinfachung wird hier der Mechanismus zum Ringschluß nur an einer Molekülseite erörtert, jedoch sollen bezüglich des ersten Angriffsortes beide möglichen Wege zur Diskussion gestellt werden:

---

[119] A. Kreutzberger, Fortschr. Chem. Forsch. 4, 297 und 294 (1963)

Weg A:



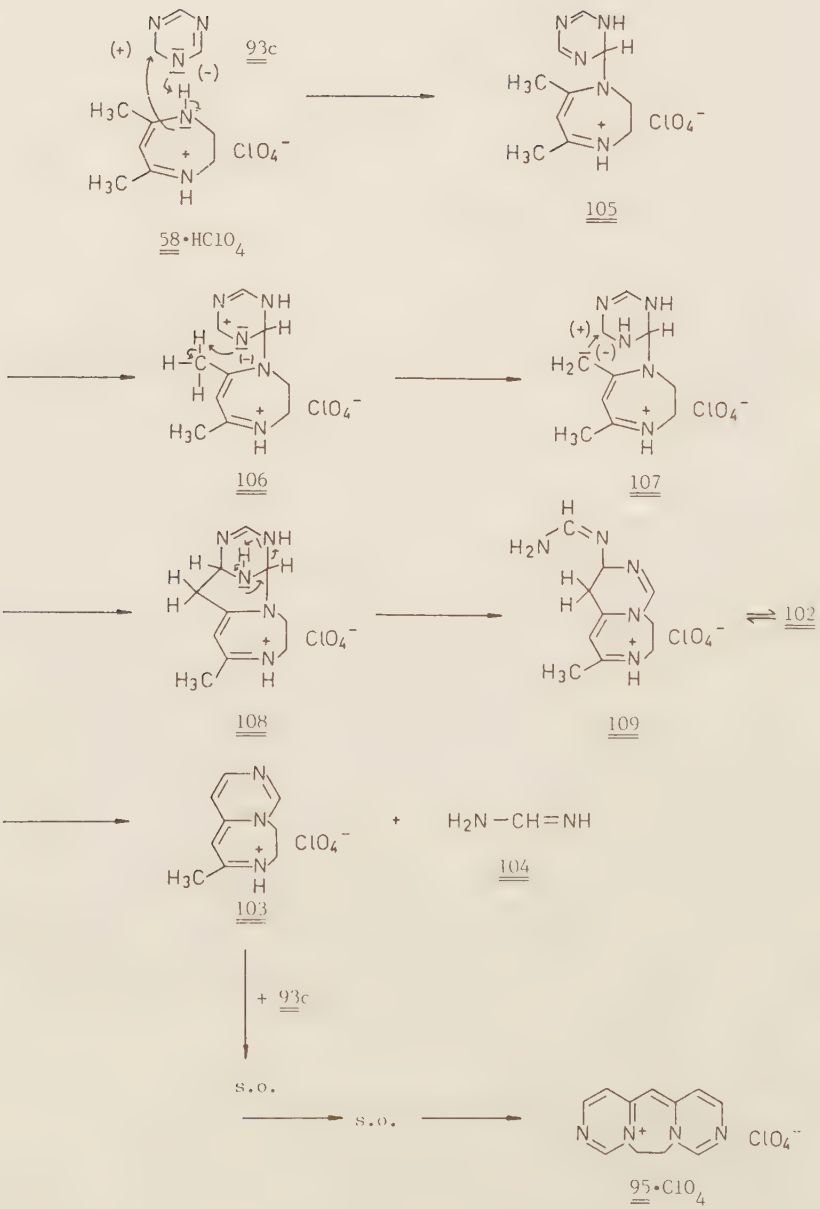


Bei diesem Weg wird als erstes eine Reaktion der aktiven Methylgruppe angenommen. 1,3,5-Triazin (93) ist als Resonanzhybrid mit den Grenzstrukturen 93a und 93b aufzufassen[120]. Eine polarisierte Form wie 93c wird durch Annäherung einer organischen Verbindung, die ein Proton abspalten kann - wie z.B. 58•$HClO_4$ -, begünstigt. 93c abstrahiert ein Proton der Methylgruppe des Diazepins. Das entstandene Carbanion 98 greift nucleophil das positivierte Kohlenstoffatom in 97 unter Bildung des Zwischenproduktes 99 an. Aufgrund der noch zweimal im Triazinmolekül vorhandenen gleichen Partialstruktur kann sich dieser Vorgang mit dem zweiten nucleophilen Zentrum im Diazepin - dem Stickstoff - wiederholen. D.h., daß das substituierte Triazin in seiner polarisierten Form 100 diesmal ein Proton vom Stickstoff abstrahiert und dieser anschließend nucleophil am positivierten Kohlenstoff unter Ausbildung von 101 angreift. Dann kommt es zur Abspaltung eines Formamidin-Restes 104 unter Einführung von zwei Doppelbindungen in den neugeschlossenen Ring (102, 103). Dieser gesamte Vorgang kann nochmals an 103 ablaufen und führt dann zum Endprodukt 95•ClO_4.

---

120 Ch. Grundmann, Angew. Chem. 75, 393 (1963)

Weg B:

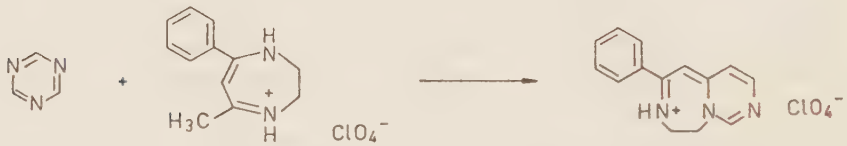


Ebenso kann auch Weg B beschritten werden:
Hier abstrahiert das 1,3,5-Triazin in seiner polarisierten Form 93c zuerst ein Proton von der Aminstruktur des Diazepins. Dann greift der Stickstoff nucleophil am positivierten C-Atom unter Entstehung von 105 an. Durch nachfolgende Reaktion der Methylgruppe mit der polarisierten Form des substituierten Triazins 106 wird der Ring unter Bildung des zu 101 tautomeren Zwischenproduktes 108 geschlossen. Danach erfolgt analog zu Weg A die Abspaltung von Formamidin 104 unter Aromatisierung des neu synthetisierten Rings.

Zur Bildung von 95•ClO_4 reagiert also ein Mol 58•$HClO_4$ mit zwei Mol 1,3,5-Triazin (93). Für den Ansatz, der mit beiden Komponenten im Verhältnis 1:1 durchgeführt worden war, ergab sich somit,auf die realen Reaktionsverhältnisse bezogen,eine Ausbeute von 92 Prozent.
Ein weiterer Versuch, 95•ClO_4 unter Berücksichtigung stöchiometrischer Mengenverhältnisse an Reaktionspartnern auch durch Kochen am Rückfluß darzustellen, führte im Gegensatz zur Umsetzung bei Raumtemperatur nur zu einer geringen Ausbeute. Dies läßt den Schluß zu, daß die Bildung von 95•ClO_4 durch Temperaturerhöhung möglicherweise infolge Zersetzung hitzelabiler Zwischenprodukte wesentlich vermindert wird.

10.2 Umsetzung weiterer Verbindungen mit 1,3,5-Triazin

Um zu prüfen, ob neben $\underline{\underline{58}}\cdot HClO_4$ auch andere Verbindungen mit α-Methylgruppe und unsubstituiertem Amidinstickstoff mit 1,3,5-Triazin ($\underline{\underline{93}}$) zu $\underline{\underline{95}}$-analogen Produkten führen würden, wurden darüber hinaus das Dihydrodiazepin $\underline{\underline{61}}\cdot HClO_4$ und das Dihydropyrimidin $\underline{\underline{78}}\cdot HClO_4$ als Ausgangsverbindungen gewählt. Tatsächlich konnten auch aus dem Ansatz mit $\underline{\underline{61}}\cdot HClO_4$ nach mehrtägigem Stehen orangefarbene Kristalle abfiltriert werden. Da $\underline{\underline{61}}\cdot HClO_4$ nur eine CH-aktive Methylgruppe besitzt, war hier mit der Bildung der bicyclische Verbindung $\underline{\underline{110}}\cdot HClO_4$ zu rechnen.



$\underline{\underline{93}}$ $\underline{\underline{61}}\cdot HClO_4$ $\underline{\underline{110}}\cdot HClO_4$

Die ^{1}H-NMR-Daten des Reaktionsproduktes belegten, daß diese Verbindung auch tatsächlich entstanden war (Abb. 23). In diesem Spektrum wird das austauschbare Signal für das NH-Proton bei 9,85 ppm registriert. Das Methinproton des Diazepinrings erscheint als Singulett bei 5,86 ppm. Die vier H-Atome der Methylengruppen zeigen ein sehr breits Signal von 5,4 bis 3,4 ppm, und die fünf Protonen des Phenylsubstituenten kommen als Multiplett bei 7,67 ppm zur Resonanz. Die Signale der H-Atome b,c und d des Pyrimidinrings sind,verglichen mit den entsprechenden Signalen im ^{1}H-NMR-Spektrum von $\underline{\underline{95}}\cdot ClO_4$,geringfügig tieffeldverschoben. So erscheint d als Singulett bei 8,8 ppm, c als Dublett bei 8,3 ppm und b hier ebenfalls als Dublett bei 7,51 ppm.

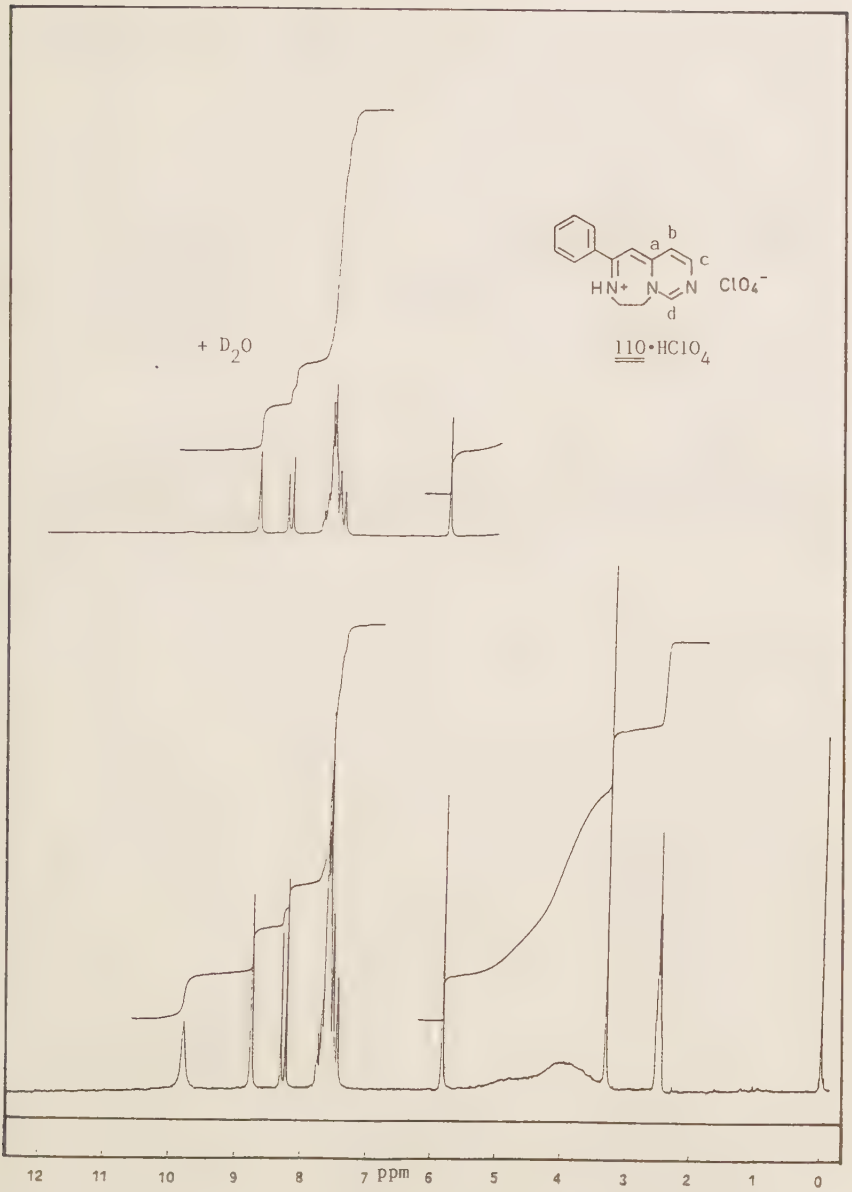
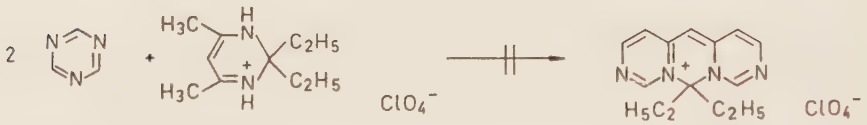


Abb. 23: ^{1}H-NMR-Spektrum von 110•$HClO_4$ in DMSO-d_6 (80 MHz)

Bei Wahl des Dihydropyrimidins $\underline{\underline{78}}\cdot HClO_4$ als Ausgangsverbindung war theoretisch mit der Entstehung der zu $\underline{\underline{95}}\cdot ClO_4$-analogen Substanz $\underline{\underline{111}}\cdot ClO_4$ zu rechnen.

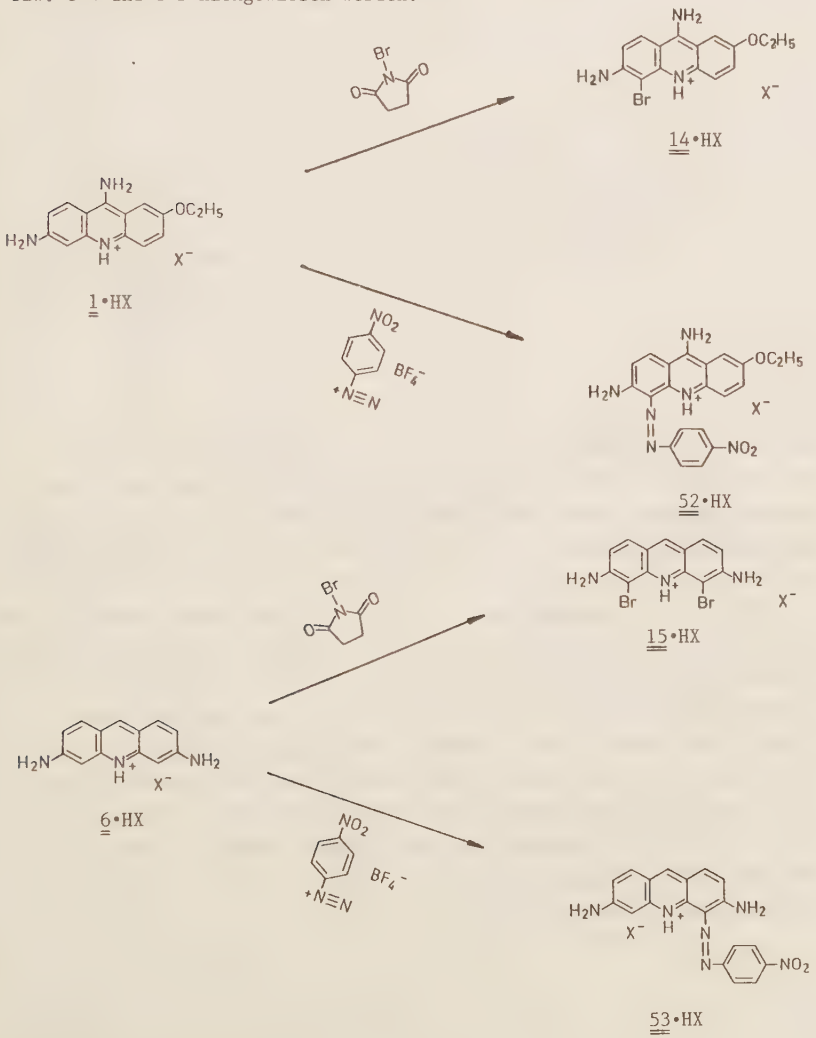


$\underline{\underline{93}}$ $\underline{\underline{78}}\cdot HClO_4$ $\underline{\underline{111}}\cdot ClO_4$

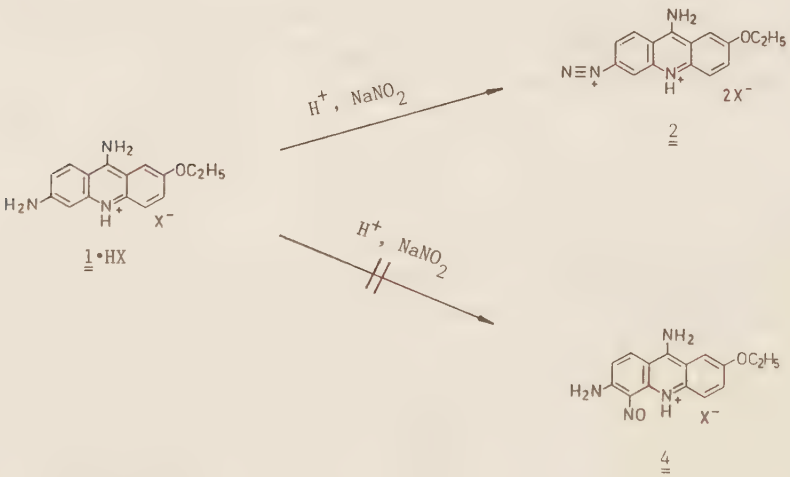
Tatsächlich trat jedoch bei der Behandlung von $\underline{\underline{78}}\cdot HClO_4$ mit $\underline{\underline{93}}$ keine Reaktion ein. Als Gründe hierfür könnten möglicherweise sterische Faktoren seitens der Ethylgruppen oder die zu hohe Ringspannung des Endproduktes in Frage kommen.

11 Zusammenfassung

1. Die als Antiseptika gebräuchlichen Diaminoacridine Ethacridin (1•Lactat) und Proflavin HCl (6•HCl) stellen formal vinyloge Amidiniumsalze und damit grundsätzlich push-pull-Systeme dar. Die daraus ableitbare chemische Reaktivität wurde jeweils an Bromierungsreaktionen und Azokupplungen überprüft. Dabei konnten im Gegensatz zu Literaturangaben, aber in Übereinstimmung mit dem push-pull-Charakter dieser Verbindungen Kernsubstitutionen nur am C-5 bzw. C-4 und C-5 nachgewiesen werden.



Abweichend davon gründen die Arzneibuch-Nachweise für Ethacridinlactat auf einem andersartigen Reaktionsverhalten. So wird bei der Umsetzung von 1•Lactat mit Natriumnitrit in salzsaurem Milieu nicht das ursprünglich erwartete C-Nitrosoprodukt 4, sondern ein intensiv rot gefärbtes Diazoniumsalz 2 gebildet.



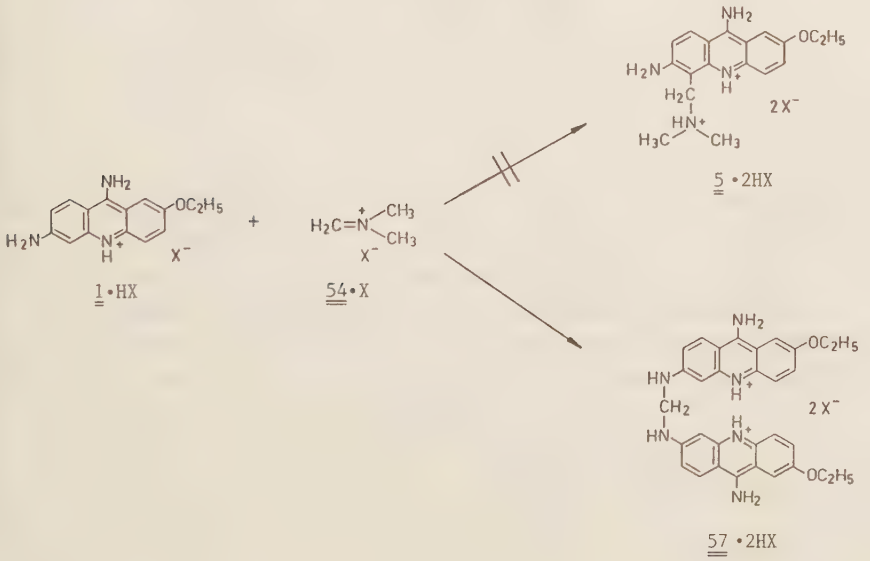
Diese Diazoniumverbindung, deren Entstehung bei der Identifizierung von Ethacridinlactat (1•Lactat) mit Natriumnitrit (Identitätsnachweis C der Monographie "Ethacridinlactat" im DAB 8) neben anderen Erklärungsmöglichkeiten diskutiert worden war, konnte erstmals isoliert und eindeutig charakterisiert werden.

Da Diazoniumsalze normalerweise nicht tiefer als ihre Ausgangsamine gefärbt sind, ist die Bildung von 2 als äußerst spezifischer Nachweis für Ethacridin (1) anzusehen.

Untersuchungen zur Farbreaktion von 1•Lactat mit wäßriger Iod-Lösung (Identitätsnachweis B, DAB 8) erbrachten ebenfalls keinen Hinweis darauf, daß ein am C-5 oder an anderer Stelle ringsubstituiertes Iod-Derivat von 1 entstanden war. Vielmehr bildet sich unter den Bedingungen dieses Nachweises eine blaue Komplexverbindung, aus deren Elementaranalyse ein Verhältnis von Ethacridin-Kation zu Iod von 1:3 abgeleitet werden konnte, was auf die Entstehung eines Periodids schließen ließ.

Bei der Identitätsreaktion von Ethacridinlactat (1•Lactat) mit Chromotropsäure (Identitätsreaktion D, DAB 8) führten ausführliche Studien zu dem überraschenden Ergebnis, daß weder Ethacridin noch Milchsäure an der beschriebenen Farbreaktion beteiligt sind. Tatsächlich trat eine Rotviolettfärbung immer nur dann auf, wenn die Abtrennung der ausgefallenen Ethacridinbase über ein Papierfilter vorgenommen wurde. Aus dieser Beobachtung mußte der zwingende Schluß gezogen werden, daß Papierbestandteile Ursache dieser Farbreaktion waren. Durch vergleichende elektronenspektroskopische Untersuchungen mit Glucose- und Cellulose-Proben konnte dies belegt werden. Der betreffende Pharmakopöe-Nachweis auf 1•Lactat mit Chromotropsäure ist daher unsinnig und sollte entfallen.

2. In Analogie zur Bildung des Bromderivates 14 und des Azofarbstoffs 52 war bei der Aminomethylierung von 1•HX mit Dimethylmethyleniminiumsalz (54•X) mit der C-Mannichverbindung 5•2HX zu rechnen. Tatsächlich wurde aber unter diesen Bedingungen ausschließlich das symmetrische Aminal 57•2HX isoliert, so daß auch in diesem Fall 1•HX nicht das Reaktionsverhalten eines Donator-Acceptor-Alkens zeigte.



Dennoch konnte anhand von Modellsubstanzen bewiesen werden, daß prinzipiell sowohl cyclische (a,b) wie auch acyclische (c) vinyloge Amidiniumverbindungen nach dem push-pull-Konzept reagieren können und so mit Dimethylmethylen-iminiumchlorid (54•Cl) C-Mannichverbindungen bilden.

a)

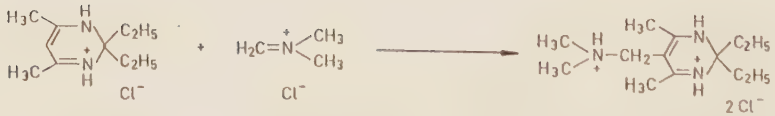
54•Cl

58, 61 - 63

59, 68 - 70

	R^1	R^4	R^5	R^7	
58	H	H	CH_3	CH_3	59
61	H	H	CH_3	C_6H_5	68
62	H	H	H	H	69
63	CH_3	CH_3	H	H	70

b)

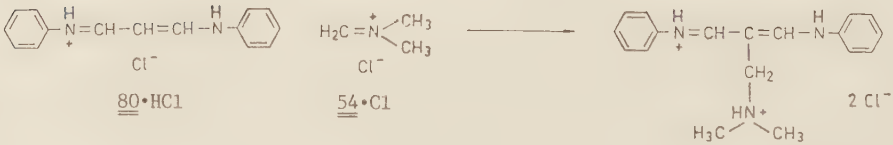


78•HCl

54•Cl

79•2HCl

c)

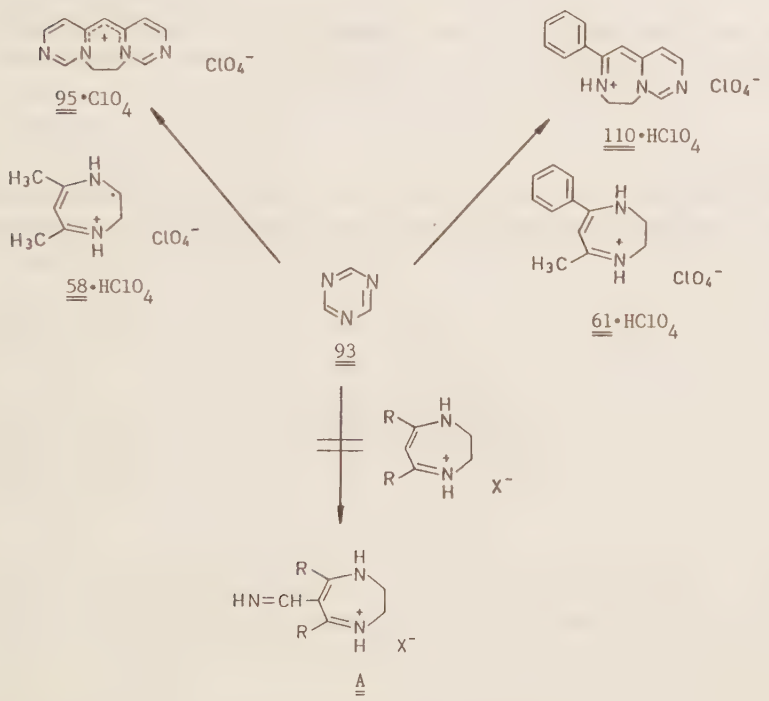


80•HCl

54•Cl

86•2HCl

3. Da 2,3-Dihydro-1H-1,4-diazepiniumsalze bei der Aminomethylierung als CH-acide Komponenten reagiert hatten, wurde versucht, mit 1,3,5-Triazin (93) die entsprechende Aminomethinylierung durchzuführen.



Überraschenderweise ergab die Umsetzung der ausgewählten Diazepiniumsalze 58•$HClO_4$ und 61•$HClO_4$ dabei nicht die erwarteten Produkte vom Verbindungstyp A, sondern die neuartigen Heterocyclen 95•ClO_4 und 110•$HClO_4$. Der Entstehung dieser Verbindungen liegen Cyclisierungsreaktionen zugrunde, weil sowohl die Methylgruppen in Position 5 und 7 als auch die Diazepinstickstoffe als reaktive Zentren fungieren können.

Dem Leiter des Labors für Meß- und Trennmethoden der Bayer AG Wuppertal, Herrn Dr. J. Kurz, danke ich für die Aufnahme der 300 MHz-^{1}H-NMR-Spektren.

Allen technischen und wissenschaftlichen Mitarbeitern des Instituts für Pharmazeutische Chemie danke ich herzlich für die Anfertigung von Spektren und Analysen.

12 Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben:

Schmelztemperaturen:
Linström-Apparatur, Angaben unkorrigiert in °C

IR-Spektren:
Perkin-Elmer-IR-Spektralphotometer 177, Angaben in $\tilde{\nu}$ (cm^{-1})

Massenspektren:
Finnigan 3500, Angaben als m/z (rel. Int. (%)), Ionisierungsenergie 70 eV, Verdampfungstemperatur in Klammern

^{1}H-NMR-Spektren:
60 MHz-Spektren: Hitachi/Perkin-Elmer R-24B
80 MHz-Spektren: Varian CFT 20
300 MHz-Spektren: Bayer AG, Dr. J. Kurz, Wuppertal
Angaben der chemischen Verschiebung in ppm (δ-Skala) gegen TMS als inneren Standard

^{13}C-NMR-Spektren:
20 MHz-Spektren: Varian CFT 20
Angaben der chemischen Verschiebung in ppm (δ-Skala) gegen TMS als inneren Standard

Elementaranalysen:
Zentrale Einrichtung Chemie/Pharmazie "Mikroanalyse" der Universität Düsseldorf und Mikroanalytisches Laboratorium Ilse Beetz, Kronach

HPL-Chromatographie:
Hewlett-Packard 1084B, Detektion: UV (254 nm)

UV/VIS-Spektren:
UV/VIS-Spektralphotometer Perkin-Elmer 554, Angaben: (LM): λ max in nm (lg ε)

Verzeichnis der Abkürzungen:

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
ar	aromatisch
br	breit
d	Dublett
dd	Doppeldublett
DC, dc	Dünnschichtchromatographie, -graphisch
FM	Fließmittel
h	Stunde
J	Kopplungskonstante
LM	Lösungsmittel
m	Multiplett (NMR)
m	mittel (IR)
M^+	Molekülion
MG	Molekulargewicht
q	Quadruplett
Rt	Retentionszeit (HPLC)
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR)
s	stark (IR)
SC, sc	Säulenchromatographie, -graphisch
Schmp.	Schmelzpunkt
sh	Schulter
t	Triplett
vs	sehr stark (very strong, IR)
w	schwach (weak, IR)
Zers.	Zersetzung
" "	Signal erscheint als ...
?	Zuordnung oder Zahl unsicher

Vorbemerkungen:

Bei den Acridinen wird, um einen sinnvollen Vergleich und eine bessere Übersicht zu ermöglichen, die Bezifferung der C-Atome für die Zuordnung in den ^{1}H-NMR-Spektren immer auf die entsprechende Ausgangsverbindung bezogen, unabhängig von eventuell ranghöheren Resten, die nach der in den Überschriften angegebenen IUPAC-Nomenklatur eine andere Bezifferung bedingen.
Ein Abweichen von der IUPAC-Nomenklatur ist durch das Symbol * an den entsprechenden Stellen kenntlich gemacht.

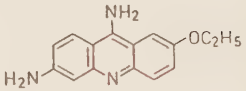
6,9-Diamino-2-ethoxyacridin (Ethacridin) (1)

1•Lactat•H_2O

Herkunft: Caesar & Loretz, Hilden

Schmp.: 225°C u. Zers. (Lit.[10]: 230°C u. Zers.)

1-Base



Schmp.: 225°C (Lit.[121]: 226°C)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz): Siehe auch Tab. 1

8,04	1H	d	H-8
7,58	1H	d	H-4, z.T. überlagert von H-1
7,54	1H	d	H-1
7,20	3H	dd auf br Signal	NH_2 am C-9, H-3; nach Austausch: dd für H-3
6,79	1H	dd	H-7, z.T. überlagert von H-5
6,71	1H	d	H-5
5,55	2H	s, br	NH_2 am C-6, austauschbar
4,12	2H	q	CH_2
1,39	3H	t	CH_3

$C_{15}H_{15}N_3O$ (253,3)

1•HCl

Schmp.: > 360°C (Lit.[17]: > 360°C)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz): Siehe auch Tab. 2

13,17	1H	s, br	$=\overset{+}{N}H-$, austauschbar
9,16	2H	s, br	NH_2 am C-9, austauschbar
8,34	1H	d	H-8, $J_{8,7}$= 9,3 Hz
7,97	1H	d	H-1, $J_{1,3}$= 2,3 Hz
7,79	1H	d	H-4, $J_{4,3}$= 9,2 Hz
7,49	1H	dd	H-3

---

[121] Siehe A. Albert, Lit.[14] S.317

6,89	3H	m	NH_2 am C-6, H-7; nach Austausch: dd für H-7, $J_{7,5}$= 2,1 Hz
6,71	1H	d	H-5
4,19	2H	q	CH_2
1,40	3H	t	CH_3

$\underline{1}\cdot HBF_4$

Darstellung: Aus einer wäßrigen Lösung von 5 g $\underline{1}$•Lactat•H_2O fällt nach Zusatz von 10 ml 35 proz. Borfluorwasserstoffsäure das Tetrafluoroborat von $\underline{1}$ aus. Der gewaschene und getrocknete Niederschlag wird aus Ethanol/Ether umkristallisiert. Feine, gelbe Nadeln

Ausbeute: 96%

Schmp.: 316°C

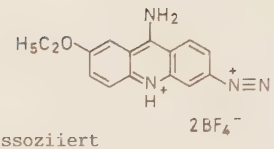
^{1}H-NMR-Spektrum (Acetonitril-d_3, 80 MHz): Siehe auch Tab. 4

10,62	1H	s, br	$=\overset{+}{N}H-$, austauschbar
7,87	1H	d	H-8, $J_{8,7}$= 9,3 Hz
7,62-7,26	5H	m	NH_2 am C-9, H-1, H-3, H-4; nach Austausch: m für H-1, H-3 und H-4
6,91	1H	dd	H-7, $J_{7,5}$= 2,2 Hz
6,59	1H	d	H-5
5,54	2H	s, br	NH_2 am C-6, austauschbar
4,16	2H	q	CH_2
1,45	3H	t	CH_3

$C_{15}H_{16}N_3O)^+ BF_4^-$ (341,1) Ber.: C 52,82 H 4,73 N 12,32
Gef.: C 52,82 H 4,73 N 12,10

9-Amino-7-ethoxy-3-acridin-diazonium-ditetrafluoroborat ($\underline{2}\cdot BF_4\cdot HBF_4$)

Darstellung: Zu einer Lösung von 0,72 g (2 mmol) $\underline{1}$•Lactat•H_2O in 100 ml Wasser und 3 ml 3N HCl werden unter Eiskühlung 0,2 g (3 mmol) Natriumnitrit in Wasser getropft. Der nach anschließender Zugabe von 20 ml 35 proz. Borfluorwasserstoffsäure entstehende Niederschlag wird abgenutscht und nacheinander mit Eiswasser, Ethanol und Ether gewaschen. $\underline{2}\cdot BF_4\cdot HBF_4$ kann auch aus Acetonitril/Ether umgefällt werden. Hellrotes Pulver



Ausbeute: 90%

IR-Spektrum (KBr): Siehe auch Abb. 5

3380 m; 3250 m; 3080 s, br	NH_2, assoziiert
2800 m, br	$=\overset{+}{N}H-$
2290 m	$N\equiv\overset{+}{N}-$
1665 s 1630 s } ?	NH_2, Deformationsschwingung[122]; C=N
1580 s; 1530 m; 1500 s	C=C, Aromat

Massenspektrum (250°C): Siehe auch Abb. 6

M^+ von 2 fehlt, 256 (68; $C_{15}H_{13}FN_2O^+$), 239 (11; m/z: 256 $-NH_3$), 228 (71; m/z: 256 $-C_2H_4$), 227 (100; m/z: 256 $-C_2H_5$), 211 (9; m/z: 239 $-C_2H_4$), 210 (14; m/z: 239 $-C_2H_5$), 200 (22; m/z: 228 -CO), 199 (96; m/z: 227 -CO), 184 (8; m/z: 211 -HCN), 183 (3; m/z: 211 -CO bzw. m/z: 210 -HCN), 182 (7; m/z: 210 -CO), 181 (11; m/z: 200 -F), 173 (4; m/z: 200 -HCN), 172 (17; m/z: 199 -HCN)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz)*: Siehe auch Abb. 7

14,00-11,00	1H	br	$=\overset{+}{N}H-$, austauschbar
10,23	2H	s, br	NH_2 am C-9, austauschbar
9,28	1H	d	H-5, $J_{5,7}$= 1,9 Hz
9,01	1H	d	H-8, $J_{8,7}$= 9,4 Hz
8,46	1H	dd	H-7
8,02-7,86	3H	m	H-1, H-3, H-4
4,27	2H	q	CH_2
1,46	3H	t	CH_3

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz)*:

Teilspektrum von δ= 7,5 - 9,5 ppm, siehe auch Abb. 8

9,27	1H	d	H-5, $J_{5,7}$= 1,6 Hz
9,00	1H	d	H-8, $J_{8,7}$= 9,4 Hz
8,49	1H	dd	H-7
8,03	1H	d	H-1, $J_{1,3}$= 1,7 Hz
7,94	1H	d	H-4, $J_{4,3}$= 9,4 Hz
7,85	1H	dd	H-3

---

[122] Siehe A. Albert, Lit.[14] S.211

^{1}H-NMR-Spektrum (Acetonitril-d_3, 80 MHz)*: Siehe auch Tab. 4

12,4	1H	s, br	$=\overset{+}{N}H-$, austauschbar
9,17	1H	d	H-5, $J_{5,7}$= 2 Hz
8,72	3H	"d"	H-8, NH_2 am C-9; nach Austausch: d für H-8, $J_{8,7}$= 9,4 Hz
8,33	1H	dd	H-7
7,97-7,36	3H	m	H-1, H-3, H-4
4,27	2H	q	CH_2
1,49	3H	t	CH_3

UV/VIS-Spektrum (Wasser): λ max:243 (4,44), 268 (4,40), 333 (4,27), 514 (3,62)

$C_{15}H_{14}N_4O\}^{2+}$ $2BF_4^-$ (439,9) Ber.: C 40,96 H 3,21 N 12,74
Gef.: C 40,72 H 3,28 N 12,80

3,6-Diaminoacridin (Proflavin) (6)

6•HCl

Herkunft: Caesar & Loretz, Hilden

Schmp.: > 310°C (Lit.[123]: > 310°C)

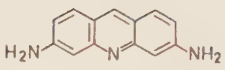
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz): Siehe auch Tab. 3

14,29	1H	s, br	$=\overset{+}{N}H-$, austauschbar
8,72	1H	s	H-9
7,81	2H	d	H-1, H-8; $J_{1,2}=J_{8,7}$= 8,8 Hz
7,34	4H	s, br	NH_2 am C-3, NH_2 am C-6; austauschbar
6,99	2H	dd	H-2, H-7; überlagert von H-4 und H-5
6,93	2H	"s"	H-4, H-5; nach Austausch: d bei 6,85 ppm

---

[123] S.M. Scherlin, G.J. Bras, A.J. Jakubowitsch, E.I. Worobjowa und A.P. Ssergejew, Liebigs Ann. Chem. 516, 218 (1935)

6-Base



Schmp.: 285°C (Lit.[124]: 288°C)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):
Vergleiche auch Lit.[15]

8,29	1H	s	H-9
7,62	2H	d	H-1, H-8; $J_{1,2}=J_{8,7}$= 8,6 Hz
6,84	2H	dd	H-2, H-7; überlagert von H-4 und H-5
6,77	2H	"s"	H-4, H-5
5,79	4H	s, br	NH_2 am C-3, NH_2 am C-6; austauschbar

6•HBF_4

Darstellung: aus 6•HCl analog zur Herstellung von 1•HBF_4
Orange Kristalle

Ausbeute: 95%

Schmp.: 278°C

^{1}H-NMR-Spektrum (Acetonitril-d_3, 80 MHz):
Siehe auch Tab. 3

11,38	1H	s, br	$=\overset{+}{N}H-$, austauschbar
8,64	1H	s	H-9
7,79	2H	d	H-1, H-8; $J_{1,2}=J_{8,7}$= 9 Hz
6,99	2H	dd	H-2, H-7
6,72	2H	d	H-4, H-5; $J_{4,2}=J_{5,7}$= 2,1 Hz
5,87	4H	s, br	NH_2 am C-3, NH_2 am C-6; austauschbar

$(C_{13}H_{12}N_3)^+ BF_4^-$ (297,1) Ber.: C 52,56 H 4,07 N 14,15
Gef.: C 52,47 H 4,05 N 13,96

---

[124] Siehe A. Albert, Lit.[14] S.300

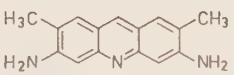
3,6-Diamino-2,7-dimethyl-acridin (Acridin Yellow) (7)

7·HCl

Schmp.: > 360°C

7-Base

Schmp.: 327°C (Lit.[125]: 325°C)



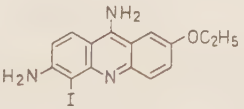
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

8,15	1H	s	H-9
7,46	2H	s	H-1, H-8
6,88	2H	s	H-4, H-5
5,55	4H	s, br	NH_2 am C-3, NH_2 am C-6; austauschbar
2,25	6H	s	2 × CH_3

6,9-Diamino-2-ethoxy-5-iod-acridin (8)

Darstellung: nach Lit.[15]

Ausbeute: 54% (Lit.[15]: 59%)



Schmp.: 225°C (Lit.[15]: 228-230°C)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz): Siehe auch Tab. 1

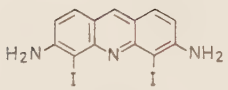
8,06	1H	d	H-8, $J_{8,7}$= 9,1 Hz
7,67	1H	d	H-4, z.T. überlagert von H-1
7,58	1H	d	H-1
7,28	3H	m	NH_2 am C-9, austauschbar; H-3, nach Austausch: dd für H-3
6,89	1H	d	H-7

---

[125] Siehe A. Albert, Lit.[14] S.327

5,79	2H	s	NH_2 am C-6, austauschbar
4,16	2H	q	CH_2
1,40	3H	t	CH_3

3,6-Diamino-4,5-diiod-acridin (9)



Darstellung: nach Lit.[15]

Ausbeute: 65% (Lit.[15]: 74%)

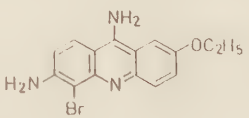
Schmp.: 222°C (Lit.[15]: 219-221°C)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz): Siehe auch Tab. 1

8,41	1H	s	H-9
7,73	2H	d	H-1, H-8; $J_{1,2} = J_{8,7} = 8{,}8$ Hz
7,07	2H	d	H-2, H-7
6,21	4H	s, br	NH_2 am C-3, NH_2 am C-6; austauschbar

6,9-Diamino-5-brom-2-ethoxy-acridin (14)

Darstellung: Zu einer Lösung von 0,72 g (2 mmol) 1•Lactat•H_2O in 100 ml Wasser und 5 ml Eisessig werden 0,36 g (2 mmol) in Wasser gelöstes N-Bromsuccinimid zugetropft. Der nach Alkalisieren mit Natronlauge ausfallende Niederschlag wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und aus Aceton/Wasser umkristallisiert. Feine, gelbe Kristalle



Ausbeute: 85%

Schmp.: 262°C

IR-Spektrum (KBr):

3470 m; 3380 s; 3340 m; 3240 m	NH_2, frei
2980 w; 2940 w; 2890 w	CH, aliphatisch
1630 s, br	NH_2, Deformationsschwingung
1560 s; 1520 m	C=C, Aromat

Massenspektrum (220°C):
334 (19; M^++1), 332 (22; M^++1), 333 (95; M^+), 331 (97; M^+), 318 (14; m/z: 333 -NH), 316 (14; m/z: 331 -NH), 305 (4; m/z: 333 $-C_2H_4$), 304 (100; m/z: 333 $-C_2H_5$), 303 (32; m/z: 331 $-C_2H_4$), 302 (97; m/z: 331 $-C_2H_5$), 289 (5; m/z: 318 $-C_2H_5$), 287 (5; m/z: 316 $-C_2H_5$), 277 (14; m/z: 305 -CO), 276 (30; m/z: 304 -CO), 275 (14; m/z: 303 -CO), 274 (27; m/z: 302 -CO), 261 (3; m/z: 289 -CO), 259 (3; m/z: 287 -CO), 195 (18; m/z: 276 -Br), 194 (24), 168 (19; m/z: 195 -HCN), 167 (8), 141 (8), 140 (14)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz): Siehe auch Abb. 1

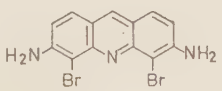
8,08	1H	d	H-8, $J_{8,7}$= 9,1 Hz
7,68	1H	d	H-4, z.T. überlagert von H-1
7,58	1H	d	H-1
7,27	3H	m	NH_2 am C-9, austauschbar; H-3, nach Austausch: dd für H-3
6,92	1H	d	H-7
5,82	2H	s, br	NH_2 am C-6, austauschbar
4,16	2H	q	CH_2
1,41	3H	t	CH_3

$C_{15}H_{14}BrN_3O$ (332,2) Ber.: C 54,23 H 4,25 N 12,65
Gef.: C 54,53 H 4,35 N 12,59

3,6-Diamino-4,5-dibrom-acridin (15)

Darstellung: Zu einer Lösung von 1 g (4 mmol) Proflavin•HCl in 100 ml Wasser und 5 ml Eisessig werden 1,43 g (8 mmol) in Wasser gelöstes N-Bromsuccinimid langsam zugegeben. Der nach Alkalisieren mit Natronlauge ausfallende Niederschlag wird abgenutscht, mit heißem Wasser gewaschen und aus Aceton/Wasser umkristallisiert. Feine, gelborange Nadeln

Ausbeute: 82%



Schmp.: 249°C u. Zers.

IR-Spektrum (KBr):

3450 m; 3320 m; 3200 m, br	NH_2, z.T. assoziiert
1595 s, br	NH_2, Deformationsschwingung; C=C, Aromat

Massenspektrum (190°C):
369 (49; M^+), 367 (100; M^+), 365 (51; M^+), 342 (2; m/z: 369 -HCN), 340 (5; m/z: 367 -HCN), 338 (3; m/z: 365 -HCN), 288 (6; M^+-Br), 286 (6; M^+-Br), 261 (5; m/z: 288 -HCN), 259 (5; m/z: 286 -HCN), 207 (10; M^+-2×Br), 180 (5; m/z: 207 -HCN), 179 (13), 178 (10)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz): Siehe auch Abb. 2

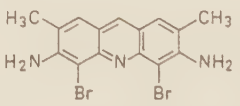
8,49	1H	s	H-9
7,73	2H	d	H-1, H-8; $J_{1,2} = J_{8,7} = 8,9$ Hz
7,09	2H	d	H-2, H-7
6,24	4H	s, br	NH_2 am C-3, NH_2 am C-6; austauschbar

$C_{13}H_9Br_2N_3$ (367,1) Ber.: C 42,54 H 2,47 N 11,45
Gef.: C 42,61 H 2,41 N 11,45

3,6-Diamino-4,5-dibrom-2,7-dimethyl-acridin (16)

Darstellung: Zu einer Lösung von 0,55 g (2 mmol) 7•HCl in 100 ml Wasser und 5 ml Eisessig werden 0,73 g (4 mmol) in H_2O gelöstes N-Bromsuccinimid langsam zugetropft. Der nach Alkalisieren mit Natronlauge ausfallende Niederschlag wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und aus Aceton/Wasser umkristallisiert. Gelbbraunes Pulver

Ausbeute: 80%



Schmp.: 245°C u. Zers.

IR-Spektrum (KBr):

3480 m; 3385 s	NH_2, frei
3005 w	CH, ar
2970 w; 2940 w; 2910 w; 2850 w	CH_3
1620 vs	NH_2, Deformationsschwingung
1585 s	C=C, Aromat

Massenspektrum (200°C):

397 (50; M^+), 395 (100; M^+), 393 (55; M^+), 316 (10; M^+-Br), 314 (17; M^+-Br) 299 (8), 297 (5), 289 (13; m/z: 316 -HCN), 287 (13; m/z: 314 -HCN), 234 (18; M^+-2×Br -1), 197 (33), 103 (40)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

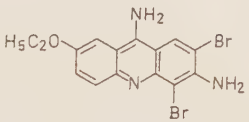
8,35	1H	s	H-9
7,59	2H	s	H-1, H-8
5,91	4H	s, br	NH_2 am C-3, NH_2 am C-6; austauschbar
2,38	6H	s	2×CH_3, z.T. überlagert vom DMSO-Signal

$C_{15}H_{13}Br_2N_3$ (395,1) Ber.: C 45,60 H 3,32 N 10,64
Gef.: C 46,12 H 3,37 N 10,41

3,9-Diamino-2,4-dibrom-7-ethoxy-acridin (17)

Darstellung: Zu einer Lösung von 0,67 g (2 mmol) 14 in Eisessig werden 0,36 g (2 mmol) in H_2O gelöstes N-Bromsuccinimid langsam zugetropft. Der Ansatz wird unter Eiskühlung mit Natronlauge alkalisiert, der gebildete Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Aceton/Wasser umkristallisiert. Dunkelgelbes Pulver

Ausbeute: 60%



Schmp.: 244°C

IR-Spektrum (KBr):

3480 m; 3380 s	NH_2, frei
3240 m, br	NH_2, assoziiert
2980 w; 2930 w; 2880 w	CH, aliphatisch
1640 s; 1625 (sh)	NH_2, Deformationsschwingung
1610 s; 1550 s; 1500 m	C=C, Aromat

Massenspektrum (210°C):
413 (22; M^+), 411 (35; M^+), 409 (22; M^+), 385 (9; m/z: 413 $-C_2H_4$), 384 (22; m/z: 413 $-C_2H_5$), 383 (13; m/z: 411 $-C_2H_4$), 382 (39; m/z: 411 $-C_2H_5$), 381 (11; m/z: 409 $-C_2H_4$), 380 (22; m/z: 409 $-C_2H_5$), 355 (11; m/z: 383 -CO), 354 (9; m/z: 382 -CO), 353 (17; m/z: 381 -CO), 352 (4; m/z: 380 -CO), 350 (11), 223 (22; M^+-2×Br $-C_2H_4$), 222 (17; M^+-2×Br $-C_2H_5$), 195 (39; m/z: 223 -CO), 194 (100; m/z: 222 -CO), 193 (35), 167 (5; m/z: 194 -HCN), 166 (39), 140 (83)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz)*:

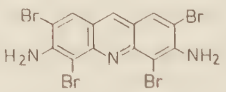
8,63	1H	s	H-8
7,75-7,54	4H	m	NH_2 am C-9, austauschbar; H-1, H-4; nach Austausch: d für H-4 und d für H-1
7,29	1H	dd	H-3, $J_{3,1}$= 2,5 Hz und $J_{3,4}$= 9,2 Hz
5,70	2H	s, br	NH_2 am C-6, austauschbar
4,16	2H	q	CH_2
1,41	3H	t	CH_3

$C_{15}H_{13}Br_2N_3O$ (411,1) Ber.: C 43,82 H 3,19 N 10,22
Gef.: C 44,14 H 3,25 N 10,27

3,6-Diamino-2,4,5,7-tetrabrom-acridin (18)

Darstellung: Zu einer siedenden Lösung von 0,32 g (0,87 mmol) 15 in Eisessig werden 0,31 g (1,74 mmol) in Eisessig gelöstes N-Bromsuccinimid langsam zugetropft. Der nach Alkalisieren des Ansatzes mit Natronlauge entstehende Niederschlag wird abgenutscht, gewaschen und zweimal aus Toluol umkristallisiert. Feine, orange Kristalle

Ausbeute: 28%



Schmp.: 267°C u. Zers.

IR-Spektrum (KBr):

3450 m; 3420 m; 3335 s	NH_2
1610 s	NH_2, Deformationsschwingung
1595 s	C=C, Aromat

Massenspektrum (200°C):
529 (4), 527 (16), 525 (27), 523 (17), 521 (4) ≙ M^+; 481 (7), 479 (7), 445 (7; M^+-Br), 365 (20; M^+-2×Br), 204 (67; M^+-4×Br -1), 91 (100)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

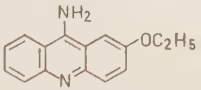
8,63	1H	s	H-9
8,34	2H	s	H-1, H-8
(7,15		m	ar H, Toluol)
6,20	4H	s, br	NH_2 am C-3, NH_2 am C-6; austauschbar
(2,30		s	CH_3, Toluol)

$C_{13}H_7Br_4N_3$ (524,9) Ber.: C 29,75 H 1,34 N 8,01
Gef.: C 31,40 H 1,37 N 7,98

Aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum von 18 war zu entnehmen, daß die Substanz noch ca. 12 Prozent Toluol enthält. Hieraus ergibt sich folgende berechnete Elementarzusammensetzung:
Ber.: C 31,19 H 1,52 N 7,82

9-Amino-2-ethoxy-acridin (20)

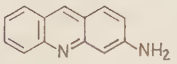
Darstellung: nach Lit.[15]
Die erhaltene freie Base wird in Ethanol aufgenommen und über eine kurze Säule mit basischem Aluminiumoxid aufgereinigt (Elutionsmittel: Ethanol). Das Eluat wird eingedampft und der Rückstand in Ethanol/Wasser umkristallisiert. Strohgelbe Nadeln



Ausbeute: 48% (Lit.[15]: 56%)

Schmp.: 221-222°C (Lit.[15]: 221-222°C)

3-Amino-acridin (21)



Darstellung: nach Lit.[28]

Ausbeute: 23% (Lit.[28]: 45%)

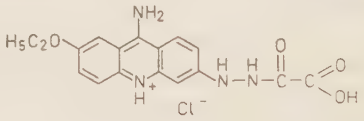
Schmp.: 218°C (Lit.[28]: 217-218°C)

N'-(9-Amino-7-ethoxy-3-acridinyl)oxalohydrazid-hydrochlorid (29•HCl)

Darstellung: Zu einer Lösung von 0,72 g (2 mmol) 1•Lactat•H_2O in 100 ml Wasser und 3 ml 3N HCl werden unter Eiskühlung 0,2 g (3 mmol) Natriumnitrit in Wasser gegeben. Nach Zerstörung des Nitrit-Überschusses mit Amidosulfonsäure wird die rote Diazoniumsalzlösung in eine eisgekühlte wäßrige Vorlage getropft, die 0,35 g (2 mmol) Ascorbinsäure enthält, wobei der Farbumschlag der roten Lösung nach gelborange auf die Reduktion des Diazoniumsalzes schließen läßt. Der Ansatz wird ca. 30 Minuten bei Eiskühlung gerührt, dann alkalisiert und zur Verseifung ca. 10 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen der filtrierten Lösung und Ansäuern mit Salzsäure fällt 29•HCl als gelber Niederschlag an. Eine Reinigung des Rohproduktes durch Umkristallisation ist wegen Schwerlöslichkeit nicht möglich.
Der mehrmals in Natronlauge gelöste und mit Salzsäure wieder ausgefällte Niederschlag wird sorgfältig mit Wasser, Ethanol und Ether gewaschen.
Orangegelbes Pulver

Ausbeute: 53%

Schmp.: 245°C u. Zers.



IR-Spektrum (KBr):

3500-2600 s, br	OH, Carboxylgruppe
1630 vs, br	C=O; NH_2, Deformationsschwingung
1595 s; 1495 m	C=C, Aromat

Massenspektrum (250°C): Siehe auch Abb. 3
M^+ fehlt, 296 (2; M^+-CO_2), 268 (2; m/z: 296 -CO), 253 (30; m/z: 268 -NH), 238 (8; m/z: 253 -NH), 225 (19; m/z: 253 $-C_2H_4$), 224 (74; m/z: 253 $-C_2H_5$), 210 (6, m/z: 238 $-C_2H_4$), 209 (9; m/z: 238 $-C_2H_5$), 197 (11; m/z: 225 -CO), 196 (35; m/z: 224 -CO), 182 (3; m/z: 210 -CO), 181 (11; m/z: 209 -CO), 169 (8; m/z: 196 -HCN), 44 (100; CO_2)

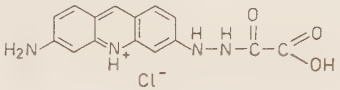
$C_{17}H_{17}N_4O_4)^+ Cl^-$ (376,8) Ber.: C 54,19 H 4,55 N 14,87
Gef.: C 56,13 H 4,60 N 14,97 (Rohprodukt)

N'-(6-Amino-3-acridinyl)oxalohydrazid-hydrochlorid (30•HCl)

Darstellung: analog zur Darstellung von 29•HCl aus 0,5 g (2 mmol) Proflavin•HCl (6•HCl). Hier tritt beim Zutropfen der blauvioletten Diazoniumsalzlösung in die Vorlage, die Ascorbinsäure enthält, ein Farbumschlag nach rot und Niederschlagsbildung auf. Die anschließende Verseifung in alkalischer Lösung wird in Suspension durchgeführt. Nach Abtrennung vom unlöslichen Rückstand wird das Filtrat mit Salzsäure angesäuert, worauf ein roter Niederschlag ausfällt. Eine Reinigung dieses Rohproduktes durch Umkristallisation ist wegen Schwerlöslichkeit ebenfalls nicht möglich. Wie 29 kann die Verbindung 30 lediglich mehrmals in Natronlauge gelöst und durch Ansäuern mit Salzsäure wieder ausgefällt werden. Der so erhaltene Niederschlag wird mit Wasser, Ethanol und Ether gewaschen. Rotes Pulver

Ausbeute: 30%

Schmp.: 245-250°C u. Zers.



IR-Spektrum (KBr):

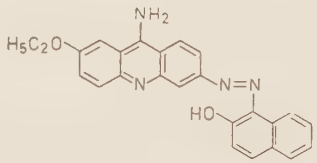
3500-2600 s, br	OH, Carboxylgruppe
1635 vs, br	C=O; NH_2, Deformationsschwingung
1600 s; 1480 s	C=C, Aromat

Massenspektrum (220°C): Siehe auch Abb. 3
M^+ fehlt, 252 (0,2; M^+-CO_2), 237 (0,2), 224 (0,2; m/z: 252 -CO), 209 (11; m/z: 224 -NH), 194 (3; m/z: 209 -NH), 182 (9; m/z: 209 -HCN), 44 (100; CO_2)

$C_{15}H_{13}N_4O_3)^+ Cl^-$ (332,7) Ber.: C 54,14 H 3,94 N 16,84
Gef.: C 57,33 H 4,20 N 16,87 (Rohprodukt)

1-(9-Amino-7-ethoxy-3-acridinylazo)-2-naphthol (31)

Darstellung: nach Organikum-Vorschrift[126] ausgehend von 1,08 g (3 mmol) Ethacridinlactat. Aus der auf pH 7 eingestellten Reaktionslösung wird der Azofarbstoff als Niederschlag gewonnen und mehrmals mit heißem Wasser gewaschen. Das Rohprodukt kann wegen seiner Schwerlöslichkeit nicht umkristallisiert werden. Dunkelrotes Pulver



Ausbeute: 87%

Schmp.: 315°C u. Zers.

IR-Spektrum (KBr):

3400 m, br	NH_2, OH; assoziiert
2980 w; 2930 w	CH, aliphatisch
1630 m, br	NH_2, Deformationsschwingung
1560 m; 1500 m	C=C, Aromat

Massenspektrum (280°C):
408 (100; M^+), 379 (99; $M^+-C_2H_5$), 351 (31; m/z: 379 -CO), 323 (10), 322 (7), 253 (24; $C_{15}H_{15}N_3O^+$), 238 (29; $M^+-C_{10}H_6N_2O$), 237 (19; $M^+-C_{10}H_7N_2O$), 224 (48; m/z: 253 $-C_2H_5$), 196 (24; m/z: 224 -CO), 148 (48), 146 (74), 144 (45), 128 (32), 115 (64; $C_9H_7^+$), 111 (40), 76 (40; $C_6H_4^+$)

$C_{25}H_{20}N_4O_2$ (408,5) Ber.: C 73,51 H 4,94 N 13,72
Gef.: C 71,63 H 4,91 N 13,15 (Rohprodukt)

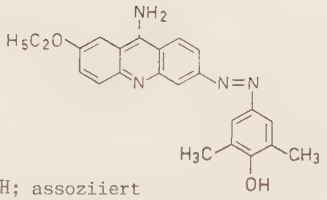
4-(9-Amino-7-ethoxy-3-acridinylazo)-2,6-dimethyl-phenol (34)

Darstellung: analog zur Darstellung von 31. Als Kupplungskomponente werden 0,37 g (3 mmol) 2,6-Dimethylphenol eingesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird mehrmals aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Feine, blauschwarze Kristalle

---

126 Organikum, 16. Auflage, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin, S.549, 1986

Ausbeute: 96%



Schmp.: 253°C u. Zers.

IR-Spektrum (KBr):

3380 m, br	NH_2, OH; assoziiert
2980 m	CH, aliphatisch
1630 m	NH_2, Deformationsschwingung
1590 m; 1550 (sh)	C=C, Aromat

Massenspektrum (280°C):
386 (100; $M^{+\cdot}$), 371 (4; M^+-NH), 357 (12; $M^+ -C_2H_5$), 329 (8; m/z: 357 -CO), 301 (4), 253 (7; $C_{15}H_{15}N_3O^+$), 238 (40; $M^+-C_8H_8N_2O$), 237 (27; $M^+-C_8H_9N_2O$), 224 (10; m/z: 253 $-C_2H_5$), 202 (22), 121 (28; $C_8H_9O^+$), 77 (13; $C_6H_5^+$)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz)*: Siehe auch Abb. 4

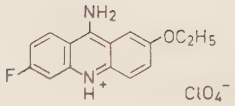
8,45	1H	d	H-8, $J_{8,7}$= 9,0 Hz
8,21	1H	d	H-5, $J_{5,7}$= 1,8 Hz
7,89-7,64	8H	m	NH_2 am C-9, austauschbar; OH, austauschbar; H-1; H-4; H-7; H-3'; H-5'
7,38	1H	dd	H-3, $J_{3,1}$= 2,1 Hz und $J_{3,4}$= 9,2 Hz
4,21	2H	q	CH_2, Ethoxygruppe
2,29	6H	s	2×CH_3
1,44	3H	t	CH_3, Ethoxygruppe

$C_{23}H_{22}N_4O_2$ (386,5) Ber.: C 71,48 H 5,74 N 14,50
Gef.: C 71,18 H 5,76 N 14,09

9-Amino-2-ethoxy-6-fluor-acridin-hydroperchlorat (35•$HClO_4$)

Darstellung: Eine Suspension von 0,42 g (0,95 mmol) 2•BF_4•HBF_4 in Xylol wird 1 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abfiltrieren und Waschen des Niederschlags mit Ether wird das Rohprodukt durch Rühren in Natronlauge in die freie Base überführt. Die Aufreinigung der Base erfolgt über eine kurze Kieselgelsäule (Elutionsmittel: Ethanol). Aus dem eingeengten Eluat wird das Fluorderivat als Perchlorat ausgefällt, welches sich dann aus Ethanol/Pentan umkristallisieren läßt. Feine, gelbe Kristalle

Ausbeute: 38%



Schmp.: 295°C

IR-Spektrum (KBr):

3370 m; 3260 m; 3190 m	NH_2, assoziiert
2980 m	CH, aliphatisch
1665 s	NH_2, Deformationsschwingung[122];
1635 s } ?	C=N
1600 m; 1545 w	C=C, Aromat

Massenspektrum (230°C):

256 (26; M^+), 228 (39; $M^+-C_2H_4$), 227 (61; $M^+-C_2H_5$), 200 (21; m/z: 228 -CO), 199 (100; m/z: 227 -CO), 173 (16; m/z: 200 -HCN), 172 (37; m/z: 199 -HCN)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

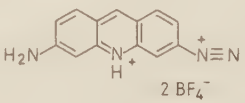
13,46	1H	s, br	$\overset{+}{=}NH-$, austauschbar
9,72	2H	s, br	NH_2 am C-9, austauschbar
8,77-8,57	1H	m	H-8
7,91-7,42	5H	m	H-1, H-3, H-4, H-5, H-7
4,19	2H	q	CH_2
1,44	3H	t	CH_3

$C_{15}H_{14}FN_2O)^+ ClO_4^-$ (356,7) Ber.: C 50,50 H 3,96 N 7,85
Gef.: C 50,20 H 3,80 N 7,75

6-Amino-3-acridin-diazonium-ditetrafluoroborat ($\underline{36}\cdot BF_4\cdot HBF_4$)

Darstellung: Zu einer Lösung von 0,5 g (2 mmol) Proflavin•HCl ($\underline{6}\cdot$HCl) in 150 ml Wasser und 3 ml 3N Salzsäure werden unter Eiskühlung 0,15 g (2,17 mmol) Natriumnitrit in Wasser zugetropft. Nach 30minütigem Rühren erfolgt die Zugabe von 30 ml 35 proz. Borfluorwasserstoffsäure. Der nach 2stündigem Rühren im Eisbad entstandene Niederschlag wird abfiltriert, nacheinander mit Eiswasser, Ethanol und Ether gewaschen und aus Acetonitril/Ether umgefällt. Dunkelrotes Pulver

Ausbeute: 94%



IR-Spektrum (KBr): Siehe auch Abb. 10

3360 m; 3250 m; 3100 m, br	NH_2, z.T. assoziiert
2290 m	$N\equiv\overset{+}{N}-$
1640 vs	NH_2, Deformationsschwingung
1590 m; 1510 s; 1480 m	C=C, Aromat

Massenspektrum (300°C):
M^+ fehlt, 212 (100; $C_{13}H_9FN_2^+$), 185 (67; m/z: 212 -HCN), 158 (11), 157 (10) 106 (13)

^{1}H-NMR-Spektrum (Acetonitril-d_3, 80 MHz)*:Siehe auch Abb. 11 und Tab. 3

14,00-13,00	1H	s, br	$=\overset{+}{N}H-$, austauschbar
10,4	1H	s	H-9
10,32	1H	d	H-5, $J_{5,7}$= 1,4 Hz
9,88	1H	d	H-8, $J_{8,7}$= 9,0 Hz
9,66	1H	dd	H-7
9,42	1H	d	H-1, $J_{1,2}$= 9,4 Hz
8,75	1H	dd	H-2, z.T. überlagert von NH_2 am C-3
8,7	2H	s, br	NH_2 am C-3, austauschbar
8,25	1H	d	H-4, $J_{4,2}$= 2,3 Hz

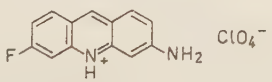
UV/VIS-Spektrum (0,3N Salzsäure): λ max: 236 (4,32), 274 (4,42), 330 (4,33) 400 (3,86), 540 (3,86)

$C_{13}H_{10}N_4)^+ 2BF_4^-$ (395,9) Ber.: C 39,44 H 2,55 N 14,15
Gef.: C 39,72 H 2,67 N 13,81

3-Amino-6-fluor-acridin-hydroperchlorat ($\underline{\underline{37}}\cdot HClO_4$)

Darstellung: Eine Suspension von 0,68 g (1,7 mmol) fein verriebenem $\underline{\underline{36}}\cdot BF_4\cdot HBF_4$ in Xylol wird 1 h zum Sieden erhitzt. Die in Xylol unlösliche schwarze Masse wird in Wasser mit Aktivkohle gekocht und das Filtrat in Natronlauge getropft, worauf ein orangegelber Niederschlag ausfällt. Die freie Base wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und in das Perchlorat überführt. Aus Ethanol/ Pentan feine, orangerote Kristalle

Ausbeute: 23%



Schmp.: ab 290°C Zers.

IR-Spektrum (KBr):

3430 s; 3350 vs	NH_2, frei
3240 s; 3170 s, br	NH_2, assoziiert
1645 vs, br	NH_2, Deformationsschwingung
1605 s; 1590 s; 1555 m	C=C, Aromat

Massenspektrum (200°C):

212 (100; M^+), 185 (98; M^+-HCN), 158 (33), 157 (28), 106 (47), 83 (60), 67 (60)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

14,40	1H	s, br	$\overset{+}{=}$NH-, austauschbar
9,22	1H	s	H-9
8,42-8,00	4H	m	NH_2 am C-3, austauschbar; H-8; H-1; nach Austausch: m für H-8 und d für H-1
7,66-7,42	2H	m	H-5, H-7
7,24	1H	dd	H-2, $J_{2,1}$= 9,2 Hz und $J_{2,4}$= 1,8 Hz
6,8	1H	d	H-4

$C_{13}H_{10}FN_2)^+ ClO_4^-$ (312,7) Ber.: C 49,94 H 3,22 N 8,96
Gef.: C 50,88 H 3,30 N 8,98

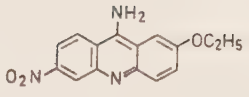
9-Amino-2-ethoxy-6-nitro-acridin (38)

Darstellung: in Analogie zu Lit.[50]
Eine Lösung von 0,72 g (1,6 mmol) 2•BF_4•HBF_4 in Wasser läßt man unter Rühren in eine Suspension von 1,5 g Natriumnitrit und 50 mg Kupfer(I,II)-sulfit[127] in 100 ml Wasser eintropfen. Nach 1 h Rühren wird der entstandene rote Niederschlag abgenutscht und anschließend mit Natronlauge behandelt, um die Base freizusetzen. Das Rohprodukt wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Zur Abtrennung des Katalysators kocht man den Niederschlag in 100 ml Methanol, wobei das Nitroderivat in Lösung geht. Nach Einengen der methanolischen Lösung kristallisiert 38 aus. Feine, dunkelrote Kristalle

---

127 Gmelins Handbuch der anorganischen Chemie, 8. Auflage, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstraße, 60 B, S.485, 1958

Ausbeute: 27%



Schmp.: 310°C u. Zers. (Lit.[128]: 310°C)

IR-Spektrum (KBr):

3470 m; 3400 m; 3340 m; 3200m, br	NH_2, assoziiert
2980 m; 2940 m	CH, aliphatisch
1660 s	NH_2, Deformationsschwingung
1615 m; 1560 sh	C=C, Aromat
1535 m; 1510 s	NO_2; C=C, Aromat

Massenspektrum (250°C):

283 (100; M^+), 255 (44; $M^+-C_2H_4$), 254 (48; $M^+-C_2H_5$), 226 (25; m/z: 254 -CO), 209 (58; m/z: 255 $-NO_2$), 208 (25; m/z: 254 $-NO_2$), 179 (66)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

8,62-8,49	2H	m	H-5, H-8
8,01-7,76	4H	m	NH_2 am C-9, austauschbar; H-4; H-7
7,71	1H	d	H-1, z.T. überlagert vom Multiplett
7,43	1H	dd	H-3, $J_{3,1}$= 2,5 Hz und $J_{3,4}$= 9,3 Hz
4,22	2H	q	CH_2
1,44	3H	t	CH_3

UV/VIS-Spektrum von $\underline{\underline{38}}\cdot HBF_4$ (Wasser): λ max: 260 (4,46), 306 (4,33), 444 (3,73)

$C_{15}H_{13}N_3O_3$ (283,3) Ber.: C 63,60 H 4,63 N 14,83
Gef.: C 63,58 H 4,60 N 14,55

3-Amino-6-nitro-acridin-hydroperchlorat ($\underline{\underline{39}}\cdot HClO_4$)

Darstellung: analog zur Darstellung von $\underline{\underline{38}}$ aus $\underline{\underline{36}}\cdot BF_4\cdot HBF_4$
Das Nitroderivat wird in heißem Ethanol gelöst und vom hierin unlöslichen Katalysator durch Filtration abgetrennt. Die eingeengte ethanolische Lösung

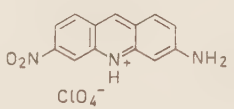
---

[128] A. Albert und W.S. Gledhill, J. Soc. Chem. Ind. London 61, 159 (1942)

wird zur Reinigung über eine kurze Kieselgelsäule gegeben (Elutionsmittel: Ethanol), das rote Eluat eingeengt und die Verbindung in das Perchlorat überführt. Das Salz wird aus Ethanol/Pentan umgefällt: dunkelrotes Pulver. Obwohl 39 bei dieser Umsetzung das Hauptprodukt darstellt, vermindert diese Aufarbeitung die Ausbeute an Nitroderivat erheblich.

Ausbeute: 4%

Schmp.: > 360°C



IR-Spektrum (KBr):

3450 m; 3360 s	NH_2, frei
3230 m, br	NH_2, assoziiert
1640 vs	NH_2, Deformationsschwingung
1590 m	C=C, Aromat
1535 s; 1500 vs	NO_2; C=C, Aromat

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

15,00-14,00	1H	s, br	$\overset{+}{=}$NH-, austauschbar
9,29	1H	s	H-9
8,64-8,06	6H	m	NH_2 am C-3, austauschbar; H-1; H-5; H-7; H-8
7,34	1H	dd	H-2, $J_{2,1}$= 9,1 Hz und $J_{2,4}$= 1,8 Hz
6,81	1H	d	H-4

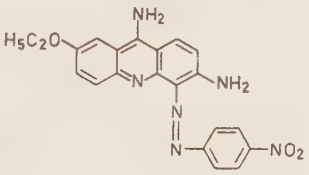
UV/VIS-Spektrum (Wasser): λ max: 226 (4,41), 236 (sh), 275 (4,51), 314 (4,20), 328 (sh), 356 (sh), 374 (sh), 488 (4,00)

$C_{13}H_{10}N_3O_2)^+ ClO_4^-$ (339,7) Ber.: C 46,00 H 2,97 N 12,37
Gef.: C 46,12 H 3,01 N 12,03

3,9-Diamino-7-ethoxy-4-(4-nitro-phenylazo)acridin (52)

Darstellung: 0,5 g (1,98 mmol) Ethacridin und 0,9 g (3,8 mmol) p-Nitrobenzoldiazoniumtetrafluoroborat werden zusammen in Eisessig q.s. gelöst

und 1 h gerührt. Der nach Alkalisieren mit Natronlauge ausfallende rotblaue Niederschlag wird viermal in heißem Wasser suspendiert, kurz aufgekocht und wieder abfiltriert. Das so erhaltene Rohprodukt wird nach dem Trocknen mehrmals mit Petrolether 40/60 extrahiert, um eventuell entstandenes Nitrobenzol zu entfernen. Aus Ethanol/Wasser dunkelrotes Pulver



Ausbeute: 62%

Schmp.: 219-220°C u. Zers.

IR-Spektrum (KBr):

3460 m; 3360 s	NH_2, frei
3280 (sh) m; 3220 (sh) m; 3120 (sh) m	NH_2, assoziiert
1630 (sh); 1600 s, br	NH_2, Deformationsschwingung; C=C, Aromat
1550 m ?	NO_2; C=C, Aromat
1500 s	C=C, Aromat

Massenspektrum (200°C):
402 (0,1; M^+), 387 (0,08; M^+-NH), 374 (0,16; $M^+-C_2H_4$), 373 (0,08; $M^+-C_2H_5$), 346 (0,06; m/z: 374 -CO), 345 (0,14; m/z: 373 -CO), 268 (1; $C_{15}H_{16}N_4O^+$), 239 (1; m/z: 268 $-C_2H_5$), 138 (100; $C_6H_6N_2O_2^+$), 122 (6; m/z: 138 $-NH_2$), 108 (52; $C_6H_8N_2^+$), 92 (58; m/z: 138 $-NO_2$), 80 (24)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz)*:

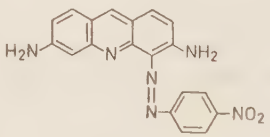
11,5-8,5	2H	br	NH_2 am C-6, austauschbar
8,43-8,02	5H	m	H-8, H-2', H-3', H-5', H-6'
8,00-7,00	2H	br	NH_2 am C-9, austauschbar, liegt unter den Signalen von H-1, H-3, H-4 und H-7
7,79	1H	d	H-4, $J_{4,3}$= 9,1 Hz
7,65	1H	d	H-1, $J_{1,3}$= 1,8 Hz
7,32	1H	dd	H-3
6,88	1H	d	H-7
4,18	2H	q	CH_2
1,42	3H	t	CH_3

$C_{21}H_{18}N_6O_3$ (402,4) Ber.: C 62,68 H 4,51 N 20,88
Gef.: C 62,27 H 4,65 N 20,67

3,6-Diamino-4-(4-nitro-phenylazo)acridin (53)

Darstellung: Zu einer Lösung von 0,42 g (2 mmol) Proflavin in Eisessig wird eine Suspension von 1,5 g (6,3 mmol) p-Nitrobenzoldiazoniumtetrafluoroborat in 100 ml Methanol gegeben und 1 h gerührt. Der bereits während der Zugabe des Diazoniumsalzes zum Ansatz ausfallende dunkelrote Niederschlag wird abfiltriert und zur Freisetzung der Base in Natronlauge gerührt. Die mehrmals mit heißem Wasser gewaschene Verbindung wird nach dem Trocknen mit Petrolether 40/60 behandelt, um eventuell entstandenes Nitrobenzol zu entfernen. Aus Ethylenglykol/Wasser dunkelrotes Pulver

Ausbeute: 70%



Schmp.: 200°C u.Zers.

IR-Spektrum (KBr):

3410 m, sehr breit	NH_2, assoziiert
1620 s	NH_2, Deformationsschwingung
1590 (sh); 1560 s; 1510 s	C=C, Aromat; NO_2

Massenspektrum (280°C):

358 (0,3; M^+), 224 (10; $C_{13}H_{12}N_4^+$), 197 (3; m/z: 224 -HCN), 138 (75; $C_6H_6N_2O_2^+$), 122 (3; m/z: 138 -NH_2), 108 (27; $C_6H_8N_2^+$), 92 (32; m/z: 138 -NO_2), 80 (15), 65 (100; m/z: 92 -HCN)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

11,5-8,5	2H	sehr breit	NH_2 am C-3, austauschbar
8,42	2H	"d"	H-3', H-5', bilden mit H-2' und H-6' ein AA'BB'-System; z.T. überlagert von H-9
8,4	1H	s	H-9
8,11	2H	"d"	H-2', H-6'
7,78	2H	"t"	H-1, H-8
6,99	3H	m	H-2, H-5, H-7
6,04	2H	s, br	NH_2 am C-6, austauschbar

Die Verbindung enthält Kristallwasser.

$C_{19}H_{14}N_6O_2 \times H_2O$ (376,4) Ber.: C 60,63 H 4,29 N 22,33
Gef.: C 60,75 H 4,02 N 21,83

UNTERSUCHUNGEN ZUR IDENTITÄTSREAKTION VON ETHACRIDINLACTAT MIT WÄSSRIGER IOD-LÖSUNG NACH DEM DEUTSCHEN ARZNEIBUCH (DAB 8)

Umsetzung von Proflavin•HCl (6•HCl) mit wäßriger Iod-Lösung analog der Prüfvorschrift für Acriflavin im ÖAB 9 zur Herstellung des Niederschlags A [60] (20fache Menge)

40 mg Proflavin•HCl (6•HCl) werden in 20 ml Wasser mit 100 Tropfen (ca. 5 g) Iod-Lösung (R) versetzt. Es scheidet sich ein schwarzbrauner, voluminöser Niederschlag ab, der abfiltriert und mit Wasser gewaschen wird.

Iod-Lösung (R):
25 g Kaliumiodid p.A. und 14 g Iod werden mit 25 ml Wasser angerührt. Nach 5 Minuten setzt man nochmals 10 ml Wasser hinzu und rührt mit einem Glasstab so lange um, bis keine festen Teilchen mehr wahrnehmbar sind. Dann wird mit Wasser auf 100 ml verdünnt und nach 24 Stunden durch Glaswolle filtriert. Die Lösung ist vor Licht geschützt aufzubewahren.

Umsetzung von Proflavin•HCl mit wäßriger Iod-Lösung analog der Prüfvorschrift für Acriflavin im ÖAB 9 (einfache Menge) zur Herstellung der Probe B [60]

In einem 5,00 ml Meßkolben werden 2 mg Proflavin•HCl (6•HCl) in 1 ml Wasser gelöst. Nach Zusatz von 5 Tropfen Iod-Lösung (R) wird der entstandene Niederschlag durch Auffüllen der Suspension mit Ethanol auf 5,00 ml wieder gelöst.

HPLC-Untersuchungen zur Zusammensetzung des Niederschlags A und der Probe B

1) Trennbedingungen: Säule: Zorbax ODS, 250×4,6 mm; 0,5 proz. ammoniakalisches Methanol 85 / Wasser 15 ; Flow: 1,00 ml/Min.

1.1 HPLC des Niederschlags A: Proben in 0,5 proz. ammoniakalischem Methanol gelöst

Vergleichssubstanzen:

Rt	
3,29	3,6-Diamino-4,5-diiod-acridin (9)
21,93	Proflavin (6)

Niederschlag A:

	Rt	Anteil/%	
sofort:	3,30	31	9
	21,82	69	6
nach 30 Minuten:	3,29	92	9
	22,30	8	6

Niederschlag A: in Ethanol gelöst, Kontakt mit dem FM nur auf der Säule

Rt	Anteil/%	
3,33	24	9
22,14	76	6

1.2 HPLC der Probe B: Niederschlag nicht durch Auffüllen der Suspension mit Ethanol, sondern mit 0,5 proz. ammoniakalischem Methanol gelöst

Rt	Anteil/%	
3,27	98	9
22,56	2	6

Probe B: mit Ethanol aufgefüllt, Kontakt mit dem FM nur auf der Säule

Rt	Anteil/%	
3,33	24	9
22,14	76	6

2) Trennbedingungen: Säule: RP 8 8-10 µm, 250×4,6 mm; 1 proz. essigsaures Methanol 85 / Wasser 15; Flow: 1,20 ml/Min.
Die Proben wurden im FM gelöst.

2.1 HPLC des Niederschlags A:

Vergleichssubstanzen:

Rt	
6,69	6
9,54	9

Niederschlag A: Rt

6,64 6

2.2 Stabilitätsprüfung von 9 im essigsauren FM

Vergleichssubstanzen: Rt

5,69 6

8,28 9

Stabilitätsprüfung von 9:[1]

	Rt	Anteil/%	
sofort:	8,28	100	9
nach 2 Tagen:	8,15	100	9

Umsetzung von Ethacridinlactat mit wäßriger Iod-Lösung nach dem DAB 8 zur Gewinnung des Niederschlags C[9]

Die Verdünnung von 0,1 ml Prüflösung mit 2 ml Wasser wird mit 0,1 ml 0,01N Iod-Lösung versetzt. Es scheidet sich allmählich ein schwarzer Niederschlag ab.
20 einzelne Ansätze werden vereinigt, der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen.

HPLC-Untersuchungen zur Zusammensetzung des Niederschlags C

1) Trennbedingungen: Säule: RP 8 8-10 µm, 250×4,6 mm; 1 proz. essigsaures Methanol 78 / Wasser 22; Flow: 1,00 ml/Min.

1.1 Proben in Methanol gelöst

Vergleichssubstanzen: Rt

6,04	Ethacridin (1)
7,40	Iodderivat 8

Niederschlag C: Rt

6,10 1

1.2 Stabilitätsprüfung von 8 im essigsauren FM

Die Proben wurden im FM gelöst.

Vergleichssubstanzen:	Rt		
	7,71		1
	9,55		8
Stabilitätsprüfung von 8:	Rt	Anteil/%	
sofort:	9,55	100	8
nach 1 Tag:	9,54	100	8

Elektronenspektroskopische Untersuchungen:

1) des Arzneibuch-Ansatzes[9]:

Die Verdünnung von 0,1 ml Prüflösung mit 2 ml Wasser wird mit 0,1 ml 0,01N Iod-Lösung versetzt. Nach ca. 15 Minuten wird der entstandene schwarze Niederschlag abfiltriert und das Filtrat mit Wasser soweit verdünnt, daß die Lösung elektronenspektroskopisch vermessen werden kann. Die Messung erfolgt gegen Wasser. (siehe Abb. 13)

2) des modifizierten Arzneibuch-Ansatzes:

Die Verdünnung von 0,1 ml Prüflösung mit 2 ml 0,5 proz. Gelatine-Lösung wird mit 0,1 ml 0,01N Iod-Lösung versetzt. Diese Lösung wird mit Wasser auf 10,00 ml verdünnt. Die Messung erfolgt gegen 0,1 proz. Gelatine-Lösung. (siehe Abb. 14)

3) des Niederschlags D (Herstellung s.S.144):

Eine Spatelspitze des Niederschlags D wird mit 5 ml 0,5 proz. Gelatine-Lösung im Ultraschallbad behandelt. Die unlöslichen Bestandteile werden über Filtercel abgetrennt. 2,0 ml des Filtrats werden mit Wasser auf 10,00 ml verdünnt. Die Messung erfolgt gegen 0,1 proz. Gelatine-Lösung. (siehe Abb. 15)

4) Meßreihen mit variierenden Ethacridinlactat- und Iod-Konzentrationen

Iod-Lösung: 63,5 mg Iod und 0,4 g KI werden in 50,00 ml Wasser gelöst. 25,00 ml dieser Lösung werden mit Wasser auf 100,00 ml verdünnt.

Ethacridinlactat-Lösung: 180,7 mg Ethacridinlactat werden in 100,00 ml Wasser gelöst. 25,00 ml dieser Lösung werden mit Wasser auf 100,00 ml verdünnt.

Die Iod- und Ethacridinlactat-Lösung sind äquimolar.

Gelatine-Lösung: 0,5 g Gelatine werden in 100,00 ml Wasser gelöst.

Pipettierschema:

Gelatine-Lsg. ml	Ethacridin-lactat-Lsg. ml	Iod-Lsg. ml		λ max nm
2,0	0,5	0,1		——
2,0	0,5	0,2		——
2,0	0,5	0,3		——
2,0	0,5	0,4	Nach Aus-	605
2,0	0,5	0,5	bildung des	617
2,0	0,5	0,6	Komplexes	628
2,0	0,5	0,7	werden die	632
2,0	0,5	0,8	Ansätze mit	636
2,0	0,5	0,9	Wasser auf	642
2,0	0,5	1,0	10,00 ml	644
2,0	0,5	2,0	verdünnt	644

Die Messungen erfolgen gegen 0,1 proz. Gelatine-Lösung.

Pipettierschema:

Gelatine-Lsg. ml	Ethacridin-lactat-Lsg. ml	Iod-Lsg. ml		λ max nm
2,0	0,1	0,5		——
2,0	0,2	0,5	Nach Aus-	——
2,0	0,3	0,5	bildung	624
2,0	0,4	0,5	des	622
2,0	0,5	0,5	Komplexes	617
2,0	0,6	0,5	werden die	612
2,0	0,7	0,5	Ansätze	610
2,0	0,8	0,5	mit Wasser	610
2,0	0,9	0,5	auf 10,00 ml	608
2,0	1,0	0,5	verdünnt	608
2,0	2,0	0,5		608

Die Messung erfolgt gegen 0,1 proz. Gelatine-Lösung.

Umsetzung von Ethacridinlactat mit äquimolaren Mengen wäßriger Iod-Lösung

0,36 g (0,001 Mol) Ethacridinlactat werden in 100 ml Wasser gelöst. Nach Zusatz von 20 ml 0,1N Iod-Lösung (0,001 Mol I_2) fällt ein schwarzer Niederschlag aus, der abfiltriert und mit sehr viel Wasser (ca. 1,5 l) gewaschen wird. Der Niederschlag wird im Exsiccator getrocknet.

Dieser Ansatz wurde zweimal durchgeführt.

Niederschlag des 1. Ansatzes = Niederschlag $\underline{\underline{D}}$

Niederschlag des 2. Ansatzes = Niederschlag $\underline{\underline{E}}$

Bei Vorliegen eines Periodids ergibt sich folgende Summenformel:
$C_{15}H_{16}N_3O)^+ I_3^-$ (635,0)

Elementaranalyse des Niederschlags D:

Ber.:	C 28,37	H 2,54	N 6,62	O 2,52	I 59,95
Gef.:	C 29,92	H 2,54	N 7,01	O 2,98	I 57,48
Gef.:	C 30,01	H 2,71	N 7,06	O* 2,80	I* 57,42

*Der Sauerstoff- und Iod-Gehalt wurde ausgehend von den gefundenen C-, H-, N-Werten berechnet.

Aus den beiden Elementaranalysen ergibt sich für den Niederschlag D ein Iod-Gehalt pro Molekül von 2,7.

Elementaranalyse des Niederschlags E:

Ber.:	C 28,37	H 2,54	N 6,62	O 2,52	I 59,95
Gef.:	C 28,31	H 2,54	N 6,61	O 2,76	I 60,44

Aus diesen Daten ergibt sich für den Niederschlag E ein Iod-Gehalt pro Molekül von 3.

HPLC-Untersuchungen der Niederschläge D und E:

Trennbedingungen: Säule RP 8 8-10 µm, 250×4,6 mm; 1 proz. essigsaures Methanol 78 / Wasser 22; Flow: 1,00 ml/Min.
Proben in Methanol gelöst

Vergleichssubstanzen:	Rt	
	6,04	Ethacridin (1)
	7,40	Iodderivat 8
Niederschlag D:	6,08	1
Niederschlag E:	6,11	1

UNTERSUCHUNGEN ZUM IDENTITÄTSNACHWEIS VON ETHACRIDINLACTAT MIT CHROMOTROPSÄURE NACH DEM DEUTSCHEN ARZNEIBUCH (DAB 8)

Arzneibuch-Nachweis[9] analog:

10 ml Prüflösung werden mit 6 ml verdünnter Natriumhydroxid-Lösung versetzt, der gelbe Niederschlag wird abfiltriert; 5 ml des klaren Filtrates werden mit 10 ml konz. Schwefelsäure versetzt, worauf eine heftige Reaktion einsetzt. Nach Zugabe von 1 ml Chromotropsäure-Lösung wird mit Hilfe eines Vibrationsmischers der Ansatz gemischt.

Verdünnte Natriumhydroxid-Lösung:
8,5 g Natriumhydroxid p.A. werden in Wasser zu 100 ml gelöst.

Schwefelsäure:
95 proz. p.A. Rotipuran®, Carl Roth KG, Chemische Fabrik, Karlsruhe

Chromotropsäure-Lösung:
1,5 g Chromotropsäure Dinatriumsalz Dihydrat p.A. (Riedel-De Haen AG, Seelze-Hannover) werden in Wasser zu 100 ml gelöst.

Prüflösungen:
Ethacridinlactat: 1,5 g Substanz werden in Wasser zu 75 ml gelöst. 10 ml dieser Lösung entsprechen $5{,}5 \cdot 10^{-4}$ Mol.
Ethacridin HCl: 0,16 g ($5{,}5 \cdot 10^{-4}$ Mol) Ethacridin HCl werden in Wasser zu 10 ml gelöst.
Ethacridin-Base: 0,14 ($5{,}5 \cdot 10^{-4}$ Mol) Ethacridin-Base werden in 10 ml Wasser suspendiert. Die Suspension wird kurz erwärmt, um Spuren der Base zu lösen.
Milchsäure: 550 mg 90 proz. Milchsäure (Merck) werden mit Wasser zu 100,0 ml verdünnt. 10 ml dieser Lösung entsprechen $5{,}5 \cdot 10^{-4}$ Mol Milchsäure.
Acetaldehyd: 241 mg frisch destillierter Acetaldehyd werden mit Wasser auf 100,0 ml verdünnt. 10 ml dieser Lösung entsprechen $5{,}5 \cdot 10^{-4}$ Mol Acetaldehyd.
Filtrierpapier: - Schleicher & Schüll, Marke Selecta Nr. 595
- Schleicher & Schüll, Schöniger-Papier

Nachweis von entweichendem Acetaldehyd nach Simon[80]

Es wird analog der Arzneibuch-Vorschrift gearbeitet nur ohne Zusatz von Chromotropsäure-Lösung. Sofort nach Zupipettieren der Schwefelsäure wird ein Filterpapier, das mit Piperidin und 1 proz. Dinatriumpentacyanonitrosylferrat-Lösung getränkt ist, während des Mischvorgangs mit dem Vibrationsmischer über das Reagenzglas gehalten.
Ein positiver Reaktionsausfall, angezeigt durch Blaufärbung des Reagenzpapiers, wurde bei folgenden Verbindungen registriert:
- Ethacridinlactat
- Milchsäure
- Acetaldehyd
Dieser Nachweis fiel bei Ethacridin-Base und - HCl negativ aus.

modifizierter Arzneibuch-Nachweis:

10 ml Prüflösung werden mit 6 ml verdünnter Natriumhydroxid-Lösung versetzt; der gelbe Niederschlag wird abfiltriert; 5 ml des klaren Filtrats werden mit einem Gemisch aus 1 ml Chromotropsäure-Lösung und 10 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Der Ansatz wird mittels Vibrationsmischer durchmischt.

Elektronenspektroskopische Untersuchungen

Lösung A:
10 ml Wasser werden mit 6 ml verdünnter Natriumhydroxid-Lösung versetzt. Ohne vorherige Filtration gibt man zu 5 ml dieser Lösung 1 ml Chromotropsäure-Lösung und 10 ml konzentrierte Schwefelsäure im Gemisch. Der Ansatz wird gut durchgemischt. (siehe Abb. 16)

Lösung B:
10 ml Wasser werden mit 6 ml verdünnter Natriumhydroxid-Lösung gemischt. Diese Lösung wird über Filtrierpapier (Schleicher & Schüll, Marke Selecta Nr.595) filtriert. Zu 5 ml Filtrat gibt man ein Gemisch aus 1 ml Chromotropsäure-Lösung und 10 ml konzentrierter Schwefelsäure. Nach dem Mischen und 10minütigem Stehen wird die rotviolette Lösung vermessen. (siehe Abb. 16)

Lösung C:
10 ml Wasser werden mit 6 ml verdünnter Natriumhydroxid-Lösung gemischt und anschließend über völlig veraschbares Filtrierpapier (Schleicher & Schüll, Schöniger-Papier) filtriert. Zu 5 ml Filtrat wird ein Gemisch aus 1 ml Chromotropsäure-Lösung und 10 ml konzentrierter Schwefelsäure gegeben, der Ansatz durchmischt und nach 10 Minuten die rotviolette Lösung vermessen. (siehe Abb. 16)

Lösung D:
2,5 ml Glucose-Stammlösung werden mit 7,5 ml Wasser und 6 ml verdünnter Natriumhydroxid-Lösung gemischt. 5 ml dieser Lösung versetzt man mit einem Gemisch aus 1 ml Chromotropsäure-Lösung und 10 ml konzentrierter Schwefelsäure. Nach dem Mischen und 10minütigem Stehen wird die rotviolette Lösung vermessen. (siehe Abb. 17)

Glucose-Stammlösung:
36 mg Glucose•H_2O werden in Wasser zu 100,0 ml gelöst.
Die Endkonzentration an Glucose in der zu vermessenden Lösung beträgt $8{,}88 \cdot 10^{-5}$ Mol/l.

Lösung E:
10 ml Wasser und 6 ml verdünnte Natriumhydroxid-Lösung werden gemischt. Zu 5 ml dieser Lösung gibt man wenig mikrokristalline Cellulose. Diese Suspension wird anschließend mit einem Gemisch aus 1 ml Chromotropsäure-Lösung und 10 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Nach Mischen des Ansatzes und 10minütigem Stehen wird die rotviolette Lösung vermessen. (siehe Abb. 17)

Lösung F:
Zu 10 ml Ethacridinlactat-Prüflösung werden 6 ml verdünnte Natriumhydroxid-Lösung gegeben. Durch Filtration über Filtrierpapier (Schleicher & Schüll, Marke Selecta Nr.595) wird der entstandene gelbe Niederschlag abgetrennt. 5 ml des klaren Filtrates werden mit einem Gemisch aus 1 ml Chromotropsäure-Lösung und 10 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Nach Mischen des Ansatzes und 10minütigem Stehen wird die rotviolette Lösung vermessen. (siehe Abb. 18)

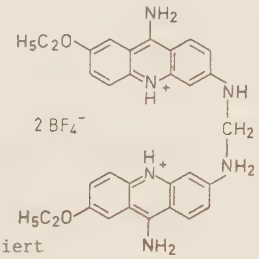
Die Lösungen A-F werden alle gegen konzentrierte Schwefelsäure vermessen.

N,N-Dimethylmethyleniminiumtetrafluoroborat ($\underline{\underline{54}}\cdot BF_4$) $H_2C{=}\overset{+}{N}(CH_3)_2$ BF_4^-

Darstellung: 2 g (10 mmol) $AgBF_4$ werden in 10,0 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und zu einer Suspension von 0,94 g (10 mmol) N,N-Dimethylmethylen-iminiumchlorid in 10,0 ml wasserfreiem Acetonitril gegeben. Nach Zugabe weiterer 10,0 ml Acetonitril wird der Ansatz ca. 1 h gerührt. Das N,N-Di-methylmethyleniminiumtetrafluoroborat geht in Lösung, während sich Silber-chlorid als Niederschlag abscheidet.
3 ml dieser Lösung entsprechen 1 mmol N,N-Dimethylmethyleniminiumtetrafluoro-borat.

N,N'-Bis-(9-amino-7-ethoxy-3-acridinyl)diaminomethan-ditetrafluoroborat ($\underline{\underline{57}}\cdot 2HBF_4$)

Darstellung: 0,68 g (2 mmol) Ethacridintetrafluoroborat ($\underline{\underline{1}}\cdot HBF_4$) werden in wasserfreiem Acetonitril gelöst. Nach Zusatz von 7,0 ml N,N-Dimethylmethylen-iminiumtetrafluoroborat-Lösung wird der Ansatz im 50°C warmen Ölbad 2 h gerührt. Der entstandene gelbe Niederschlag wird abfiltriert und zweimal in Acetonitril aufgekocht. Wegen Schwerlöslichkeit ist eine Umkristalli-sation der Verbindung nicht möglich. Hellgelbes Pulver



Ausbeute: 79%

Schmp.: 267-268°C

IR-Spektrum (KBr):

3380 m, br; 3200 m, br;	NH, NH_2; assoziiert
2980 w	CH, aliphatisch
1630 s	NH_2, Deformationsschwingung
1590 m; 1525 (sh); 1500 s	C=C, Aromat

Massenspektrum (300°C):
M^+ fehlt, 265 (32; $C_{16}H_{15}N_3O^+$), 253 (55; $C_{15}H_{15}N_3O^+$), 237 (15; m/z: 265 $-C_2H_4$), 236 (60; m/z: 265 $-C_2H_5$), 225 (25; m/z: 253 $-C_2H_4$), 224 (100; m/z: 253 $-C_2H_5$), 208 (40; m/z: 236 -CO), 196 (70; m/z: 224 -CO)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz)*: Siehe auch Abb. 19

12,82	2H	s, br	2× $=\overset{+}{N}H-$, austauschbar
9,11	4H	s, br	2× NH_2 am C-9, austauschbar
8,34	2H	d	2× H-8, $J_{8,7}$= 8,9 Hz
8,04-7,63	8H	m	$-\underline{NH}-CH_2-\underline{NH}-$, austauschbar; 2× H-1; 2× H-3; 2× H-4
7,1	2H	"d"	2× H-7
6,67	2H	"s"	2× H-5
4,85	2H	s, br	CH_2
4,19	4H	q	2× CH_2, Ethoxygruppe
1,42	6H	t	2× CH_3, Ethoxygruppe

$C_{31}H_{32}N_6O_2)^{2+}$ $2BF_4^-$ (694,2) Ber.: C 53,63 H 4,65 N 12,11
Gef.: C 53,45 H 4,76 N 12,29

Darstellung von $\underline{\underline{57}}\cdot 2HBF_4$ aus Ethacridintetrafluoroborat und Formaldehyd

0,34 g (1 mmol) Ethacridintetrafluoroborat ($\underline{\underline{1}}\cdot HBF_4$) und 86 mg (1 mmol) 37 proz. wäßrige Formaldehyd-Lösung werden in Acetonitril 1 h unter Rückfluß gekocht. Schon nach 30 Minuten fällt ein gelber Niederschlag aus. Dieser wird abfiltriert, mit Acetonitril gewaschen und getrocknet. Hellgelbes Pulver

Ausbeute: 75% bezogen auf $\underline{\underline{1}}\cdot HBF_4$

Schmp.: 267-268°C

^{1}H-NMR Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz): identisch mit dem Spektrum der Verbindung, die durch Umsetzung von $\underline{\underline{1}}\cdot HBF_4$ mit $54\cdot BF_4$ erhalten wurde

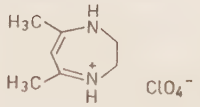
$C_{31}H_{32}N_6O_2)^{+}$ $2BF_4^-$ (694,2) Ber.: C 53,63 H 4,65 N 12,11
Gef.: C 53,32 H 4,74 N 12,30

AAV 1 zur Herstellung der Diazepinhydrochloride

Das entsprechende Diazepinperchlorat wird in Methanol bzw. Ethanol/Wasser gelöst und mit Chlorid-beladenem Anionenaustauscher 30 Minuten geschüttelt. Danach wird filtriert und der Anionenaustauscher mit Methanol bzw. Ethanol gewaschen. Filtrat und Waschlösung werden vereinigt und die gesamte Prozedur wird mindestens noch zweimal wiederholt. Die alkoholische Lösung wird zur Trockne eingeengt und der jeweilige Rückstand umkristallisiert.

2,3-Dihydro-5,7-dimethyl-1H-1,4-diazepin-hydroperchlorat ($\underline{58}\cdot HClO_4$)

Darstellung: nach Lit.[129]



Ausbeute: 65% (Lit.[129]: 71%)

Schmp.: 140°C (Lit.[129]: 140°C)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 60 MHz): Siehe auch Abb. 22

9,6	2H	s, br	2× NH, austauschbar
4,9	1H	s	=CH-
3,5	4H	s, br	2× CH_2
2,12	6H	s	2× CH_3

2,3-Dihydro-5,7-dimethyl-1H-1,4-diazepin-hydrochlorid ($\underline{58}\cdot HCl$)

Darstellung: aus 6,4 g (28,5 mmol) $\underline{58}\cdot HClO_4$ nach AAV 1; aus Methanol/Ethylacetat weiße Kristalle

Ausbeute: 98%

Schmp.: 288°C (Lit.[130]: 288-292°C)

---

129 G. Schwarzenbach und K. Lutz, Helv. Chim. Acta 23, 1139 (1940)

130 D. Lloyd und D.R. Marshall, J. Chem. Soc. 1956, 2597

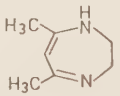
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

10,2	2H	s, br	2× NH, austauschbar
4,87	1H	s	=CH-
3,50	4H	s, br	2× CH_2
2,16	6H	s	2× CH_3

58-Base

Darstellung: nach Lit.[129]
Nach Eindampfen des Ethers hinterbleibt ein gelbes Öl, das in wasserfreiem Acetonitril fest wird. Umkristallisation aus Acetonitril ergibt weiße Kristalle.

Ausbeute: 26%



Schmp.: 94-97°C (Lit.[130]: 85-91°C)

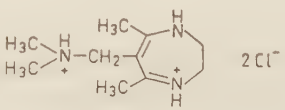
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

6,25-5,5	1H	s, br	NH, austauschbar
4,42	1H	s	=CH-
3,35	4H	s	2× CH_2
1,81	6H	s	2× CH_3

2,3-Dihydro-5,7-dimethyl-6-(dimethylaminomethyl)-1H-1,4-diazepin-dihydrochlorid (59•2HCl)

Darstellung: 2,4 g (15 mmol) 58•HCl und 1,4 g (15 mmol) N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid werden in wasserfreiem Acetonitril 24 h in einem 50°C warmen Ölbad in Suspension gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Acetonitril und Ether gewaschen und aus Methanol/Ethylacetat umkristallisiert. Weiße Kristalle

Ausbeute: 98%



Schmp.: 193-196°C u. Zers.

IR-Spektrum (KBr):

3460 s; 3400 s; 3220 s; 3170 m	NH, unterschiedlich assoziiert
3020 s	?
2980 s; 2900 s	CH, aliphatisch
2680 m; 2580 m; 2480 m	$=\overset{+}{N}H-$, $\overset{+}{N}H$
1620 s	C=C
1500 s	?

Massenspektrum (170°C):

181 (1; M^+ der Base), 136 (84; $M^+-C_2H_7N$), 135 (80; m/z: 136 -1), 121 (22; m/z: 136 $-CH_3$), 108 (72; m/z: 136 $-CH_2N$), 94 (46; m/z: 136 $-C_2H_4N$), 67 (60), 44 (80; $C_2H_6N^+$), 36 (100; HCl)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz): Siehe auch Abb. 20

10,65	2H	s, br	2× NH des Diazepinrings, austauschbar
10,6-9,7	1H	br	$-HN^+(R)_2$, austauschbar
4,11	2H	d	$\rangle\!=\!-CH_2-N^+$, nach Austausch: Singulett
3,59	4H	s, br	$N-CH_2-CH_2-N$
2,71	6H	d	$-HN^+(CH_3)_2$, nach Austausch: Singulett
2,47	6H	s	2× CH_3 des Diazepinrings, z.T. überlagert vom Lösungsmittelsignal

$C_{10}H_{21}N_3)^{2+}\ 2Cl^-$ (254,2) Ber.: C 47,25 H 8,33 N 16,53
Gef.: C 46,92 H 8,18 N 16,55

Darstellung von 59•2HCl aus 58•$HClO_4$

0,86 g (4 mmol) 58•$HClO_4$ und 0,38 g (4 mmol) N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid werden in Acetonitril unter Zusatz von 0,66 g (4 mmol) Tetraethylammoniumchlorid 24 h gerührt. Der isolierte Niederschlag wird mit Acetonitril und Ether gewaschen und aus Methanol/Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 91%

Schmp.: 193-196°C u. Zers.

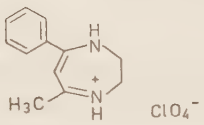
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz): identisch mit dem Spektrum der Verbindung, die durch Umsetzung von 58•HCl mit 54•Cl erhalten wurde

2,3-Dihydro-5-methyl-7-phenyl-1H-1,4-diazepin-hydroperchlorat (61•$HClO_4$)

Darstellung: nach Lit.[131]

Ausbeute: 56% (Lit.[131]: 54%)

Schmp.: 124°C (Lit.[131]: 123-124,5°C)



2,3-Dihydro-5-methyl-7-phenyl-1H-1,4-diazepin-hydrochlorid (61•HCl)

Darstellung: aus 3,7 g (12,9 mmol) 61•$HClO_4$ nach AAV 1;
aus Acetonitril weißes, leicht gelbstichiges Pulver

Ausbeute: 94%

Schmp.: 202°C

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

10,5-9,5	2H	br	2× NH, austauschbar
7,78-7,49	5H	m	5 ar H
5,26	1H	s	=CH-
3,66	4H	s, br	2× CH_2
2,32	3H	s	CH_3

$C_{12}H_{15}N_2)^+$ Cl^- (222,7) Ber.: C 64,72 H 6,79 N 12,58
Gef.: C 64,61 H 6,73 N 12,73

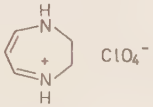
---

[131] A.M. Gorringe, D. Lloyd und D.R. Marshall, J. Chem. Soc. C 1967, 2340

2,3-Dihydro-1H-1,4-diazepin-hydroperchlorat ($\underline{\underline{62}}\cdot HClO_4$)

Darstellung: nach Lit.[132], Methode A

Ausbeute: 93% (Lit.[132]: 70%)



Schmp.: 310-312°C (Lit.[132]: 310-312°C)

2,3-Dihydro-1H-1,4-diazepin-hydrochlorid ($\underline{\underline{62}}\cdot HCl$)

Darstellung: aus 3,9 g (20 mmol) $\underline{\underline{62}}\cdot HClO_4$ nach AAV 1;
aus Acetonitril gelbstichige Kristalle, die Substanz ist hygroskopisch

Ausbeute: 75%

Schmp.: 185°C

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

10,56	2H	s, br	2× NH, austauschbar
7,64	2H	d	H-5, H-7; $J_{5,6} = J_{7,6} = 7,6$ Hz
5,00	1H	t	H-6; bildet den A-Teil des AX_2-Systems mit H-5 und H-7
3,60	4H	s	2× CH_2

$(C_5H_9N_2)^+ \; Cl^-$ (132,6) Ber.: C 45,29 H 6,84 N 21,13
Gef.: C 45,64 H 6,72 N 21,27

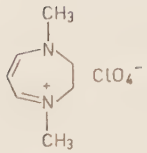
2,3-Dihydro-1,4-dimethyl-1H-1,4-diazepin-perchlorat ($\underline{\underline{63}}\cdot ClO_4$)

Darstellung: Analog zur Darstellung von $\underline{\underline{62}}\cdot HClO_4$ nach Lit.[132] mit N,N'-Dimethylethylendiamin als Aminkomponente. Aus Ethanol/Ether weiße Kristalle

---

132 D. Lloyd, H. McNab und D.R. Marshall, Synthesis 1973, 791

Ausbeute: 43%



Schmp.: 97°C (Lit.[133]: 98-99°C; Lit.[104]: 95-96°C)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

7,61	2H	d	H-5, H-7; $J_{5,6}=J_{7,6}=$ 7,9 Hz
4,89	1H	t	H-6, bildet den A-Teil des AX_2-Systems mit H-5 und H-7
3,69	4H	s	2× CH_2
3,35	6H	s	2× CH_3

2,3-Dihydro-1,4-dimethyl-1H-1,4-diazepin-chlorid (63•Cl)

Darstellung: aus 2,25 g (10 mmol) 63•ClO_4 nach AAV 1;
aus Acetonitril gelbstichige Kristalle, die Substanz ist sehr hygroskopisch

Ausbeute: 90%

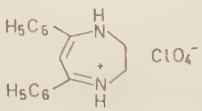
Schmp.: 134°C

$C_7H_{13}N_2)^+$ Cl^- (160,6) Ber.: C 52,34 H 8,16 N 17,44
Gef.: C 52,13 H 7,97 N 17,36

2,3-Dihydro-5,7-diphenyl-1H-1,4-diazepin-hydroperchlorat (64•$HClO_4$)

Darstellung: nach Lit.[134]

Ausbeute: 52% (Lit.[134]: 64%)



Schmp.: 156°C (Lit.[134]: 154-156°C)

---

133 C. Barnett, H.P. Cleghorn, G.E. Cross, D. Lloyd und D.R. Marshall, J. Chem. Soc. C 1966, 93

134 A.M. Gorringe, D. Lloyd und D.R. Marshall, J. Chem. Soc. C 1969, 1081

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

10,77	2H	s, br	2× NH, austauschbar
7,9-7,3	10H	m	10 ar H
5,5	1H	s	=CH-
3,81	4H	s, br	2× CH_2

2,3-Dihydro-5,7-diphenyl-1H-1,4-diazepin-hydrochlorid (64•HCl)

Darstellung: aus 1,7 g (5 mmol) 64•$HClO_4$ nach AAV 1;
aus Methanol/Ethylacetat feine, gelbstichige Kristalle

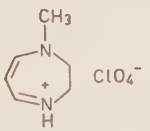
Ausbeute: 92%

Schmp.: 273°C u. Zers.

$C_{17}H_{17}N_2)^+ Cl^- \times \frac{1}{4} H_2O$ (289,3) Ber.: C 70,58 H 6,10 N 9,68
Gef.: C 70,77 H 5,99 N 9,88

2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-diazepin-hydroperchlorat (65•$HClO_4$)

Darstellung: nach Lit.[135]



Ausbeute: 69% (Lit.[135]: 48%)

Schmp.: 102-103°C (Lit.[135]: 102-103°C)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

9,92	1H	s	NH, austauschbar
7,64	2H	"t"	H-5, H-7; angespaltenes Triplett
4,95	1H	"t"	H-6
3,65	4H	s	2× CH_2
3,37	3H	s	CH_3

---

135 D. Lloyd, R.K. Mackie, H. McNab, K.S. Tucker und D.R. Marshall, Tetrahedron 32, 2339 (1976)

2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-diazepin-hydrochlorid (65•HCl)

Darstellung: aus 4,2 g (20 mmol) 65•$HClO_4$ nach AAV 1;
aus Ethanol/Acetonitril weißes Pulver, die Substanz ist sehr hygroskopisch

Ausbeute: 70%

Schmp.: 115°C

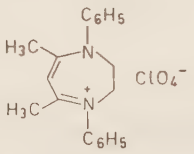
$C_6H_{11}N_2)^+ Cl^-$ (146,6) Ber.: C 49,15 H 7,56 N 19,11
Gef.: C 48,85 H 7,48 N 19,16

2,3-Dihydro-5,7-dimethyl-1,4-diphenyl-1H-1,4-diazepin-perchlorat (66•ClO_4)

Darstellung: nach Lit.[133]

Ausbeute: 70% (Lit.[133]: 80%)

Schmp.: 185°C (Lit.[133]: 176°C)



2,3-Dihydro-5,7-dimethyl-1,4-diphenyl-1H-1,4-diazepin-chlorid (66•Cl)

Darstellung: aus 3 g (8 mmol) 66•ClO_4 nach AAV 1;
aus Methanol/Ethylacetat hellgelbe Kristalle

Ausbeute: 98%

Schmp.: 214-216°C

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

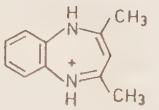
7,65-7,40	10 H	m	10 ar H
5,76	1H	s	H-6
4,23	4H	s, br	2× CH_2
2,10	6H	s	2× CH_3

$C_{19}H_{21}N_2)^+ Cl^-$ (312,8) Ber.: C 72,95 H 6,77 N 8,96
Gef.: C 72,56 H 7,09 N 8,95

2,4-Dimethyl-1H-1,5-benzodiazepin-hydrochlorid (67•HCl)

Darstellung: nach Lit.[101]

Ausbeute: 95% (Lit.[101]: 90-95%)



Schmp.: 205°C (Lit.[136]: 200-201°C)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

10,28	2H	s, br	2× NH, austauschbar
6,92-6,61	4H	m	4 ar H
4,09	1H	s	=CH-
1,80	6H	s	2× CH_3

$C_{11}H_{13}N_2)^+ Cl^-$ (208,7) Ber.: C 63,31 H 6,28 N 13,42
Gef.: C 63,11 H 6,12 N 13,71

2,3-Dihydro-5-methyl-6-(dimethylaminomethyl)-7-phenyl-1H-1,4-diazepin-dihydroperchlorat (68•2HClO$_4$)

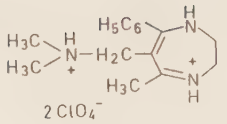
Darstellung: 0,89 g (4 mmol) 61•HCl und 0,37 g (4 mmol) N,N-Dimethylmethylen-iminiumchlorid werden in wasserfreiem Acetonitril in einem 50°C warmen Ölbad 24 h in Suspension gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand in Wasser aufgenommen, die wäßrige Phase alkalisiert und dreimal mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Etherextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der in Ethanol gelöste Rückstand wird bis zur sauren Reaktion mit 20 proz. Perchlorsäure versetzt und die Lösung im Kühlschrank aufbewahrt. Nach einiger Zeit kristallisiert 68•HClO$_4$ aus. Die Substanz wird zweimal aus Ethanol/Ether umkristallisiert. Feine, weiße Kristalle

---

136 D. Lloyd, R.H. Mc Dougall und D.R. Marshall, J. Chem. Soc. 1965, 3785

Ausbeute: 36%

Schmp.: 207°C



IR-Spektrum (KBr):

3320 m, br	NH
2970 m	CH, aliphatisch
1615 s	C=C-N
1580 m; 1490 s, br	C=C, Aromat

Massenspektrum (280°C):
M^+ fehlt, 212 (100), 211 (100), 197 (20; $M^+-C_2H_7N$ -1), 182 (60), 156 (33), 83 (73), 77 (53; $C_6H_5^+$)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

10,33	2H	s, br	2× NH, Diazepinring; austauschbar
9,25-8,5	1H	br	$-HN^+(R)_2$, austauschbar
7,58	5H	m	5 ar H
3,74-3,4	6H	m	$N-CH_2-CH_2-N$, $\rangle-CH_2-N^+$
2,74-2,32	9H	m	$-HN^+(CH_3)_2$, CH_3 am C-5; überlagert vom Lösungsmittelsignal

^{1}H-NMR-Spektrum (DCOOD, 80 MHz):

7,67	5H	s, br	5 ar H
4,33	2H	s, br	$\rangle-CH_2-N^+$
4,08	4H	s, br	$N-CH_2-CH_2-N$
2,87	6H	s, br	$-HN^+(CH_3)_2$
2,69	3H	s	CH_3 am C-5

$C_{15}H_{23}N_3)^{2+}$ $2ClO_4^-$ (444,3) Ber.: C 40,55 H 5,22 N 9,46
Gef.: C 40,82 H 5,00 N 9,67

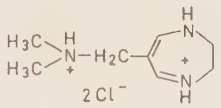
2,3-Dihydro-6-(dimethylaminomethyl)-1H-1,4-diazepin-dihydrochlorid (69•2HCl)

Darstellung: 0,66 g (5 mmol) 62•HCl und 0,47 g (5 mmol) N,N-Dimethylmethylen-

iminiumchlorid werden in 5 ml wasserfreiem Acetonitril in einem 50°C warmen Ölbad 24 h in Suspension gerührt. Danach wird der Niederschlag abfiltriert, mit Acetonitril und Ether gewaschen und anschließend mehrmals aus Ethanol/ Ethylacetat umkristallisiert. Weißes Pulver

Ausbeute: 84%

Schmp.: 242°C



IR-Spektrum (KBr):

3230 m; 3150 s	NH
3020-2400 m; breite, stark strukturierte Bande	$=HN^+-$, $\rangle NH^+$
1655 s	C=C-N
1550 vs	?

Massenspektrum (200°C):
153 (9; M^+ der Base), 124 (10; M^+-1 $-CH_2N$), 123 (9; m/z: 124 -1), 109 (47; $M^+-C_2H_6N$), 80 (50; m/z: 109 $-CH_2N$ -1), 53 (37), 36 (100; HCl)

^{1}H-NMR-Spektrum (DCOOD, 80 MHz):

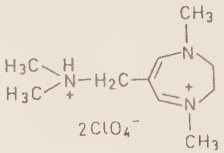
8,10	2H	s	H-5, H-7
4,29	2H	s	$\rangle CH_2-N^+$
4,01	4H	s	$N-CH_2-CH_2-N$
3,08	6H	s	2× CH_3

$C_8H_{17}N_3)^{2+}$ $2Cl^-$ (226,2) Ber.: C 42,49 H 7,58 N 18,58
Gef.: C 42,58 H 7,51 N 18,70

2,3-Dihydro-1,4-dimethyl-6-(dimethylaminomethyl)-1H-1,4-diazepin-perchlorat-hydroperchlorat ($\underline{\underline{70}}\cdot ClO_4\cdot HClO_4$)

Darstellung: 0,96 g (6 mmol) $\underline{\underline{63}}\cdot ClO_4$ und 0,56 g (6 mmol) N,N-Dimethylmethylen-iminiumchlorid werden in 6 ml wasserfreiem Acetonitril bei Raumtemperatur zuerst in Suspension gerührt. Nach einiger Zeit löst sich der Niederschlag vollständig auf. Geraume Zeit später fällt das Reaktionsprodukt aus, welches sich beim Abfiltrieren als sehr hygroskopisch erweist. Daher wird die Substanz

in Ethanol gelöst und durch Zusatz von 70 proz. Perchlorsäure in das Perchlorat überführt, das nach Etherzugabe ausfällt. Weiße Kristalle aus Methanol



Ausbeute: 48%

Schmp.: 177°C

IR-Spektrum (KBr):

3100 m	?
2940 m	CH, aliphatisch
2800w; 2680 w, br	$=NH^+-$, $\geqslant NH^+$
1665 s	C=C-N
1590 s	?

Massenspektrum (270°C):

M^+ fehlt, 215 (3), 102 (9), 100 (24), 85 (12), 83 (36), 69 (12), 67 (36), 53 (11), 51 (27), 44 (100; $C_2H_6N^+$)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

9,25-8,75	1H	br	$-HN^+(R)_2$, austauschbar
7,80	2H	s	H-5, H-7
3,84	2H	s	$\rangle$-CH_2-N^+, z.T. überlagert vom Signal der weiteren Methylengruppen
3,78	4H	s, br	N-CH_2-CH_2-N
3,40	6H	s	CH_3 am N-1 und CH_3 am N-4
2,72	6H	s, br	$-HN^+(CH_3)_2$

$C_{10}H_{21}N_3J^{2+}$ $2ClO_4^-$ (382,2) Ber.: C 31,43 H 5,54 N 11,00

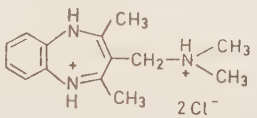
Gef.: C 31,47 H 5,34 N 10,97

2,4-Dimethyl-3-(dimethylaminomethyl)-1H-1,5-benzodiazepin-dihydrochlorid (71•2HCl)

Darstellung: 1,05 g (5 mmol) 67•HCl und 0,47 g (5 mmol) N,N-Dimethylmethylen-iminiumchlorid werden in 10 ml wasserfreiem Acetonitril bei Raumtemperatur in Suspension 24 h gerührt. Der anfangs blaue Niederschlag färbt sich dabei allmählich rot. Die Mannichverbindung wird abfiltriert und mehrfach mit Ether gewaschen. Aus Methanol/Ether dunkelrotes Pulver

Ausbeute: 98%

Schmp.: 147°C



IR-Spektrum (KBr):

3440 m, br	Kristallwasser, NH
3010-2460 m; breite, stark strukturierte Bande	$=HN^+-$, $\geqslant NH^+$
1640 m	C=C-N
1600 s; 1510 m	C=C, Aromat

Massenspektrum (110°C):
M^+ fehlt, 184 (90; $M^+-C_6H_7N$), 169 (100; m/z: 184 -15), 143 (35; m/z: 184 $-C_2H_4N$ +1), 142 (25; m/z: 184 $-C_2H_4N$), 128 (14; m/z: 143 -15), 115 (31), 102 (40)

^{1}H-NMR-Spektrum (DCOOD, 80 MHz):

7,33-7,17	2H	m	H-7 und H-8, bilden mit H-6 und H-9 ein AA'BB'-System
6,95-6,83	2H	m	H-6, H-9
4,23	2H	s	$>CH_2-N^+$
3,17	6H	s	$-HN^+-(CH_3)_2$
2,43	6H	s	CH_3 am C-2 und CH_3 am C-4

$C_{14}H_{21}N_3)^{2+}$ $2Cl^-\times H_2O$ (320,3) Ber.: C 52,51 H 7,24 N 13,12
Gef.: C 52,24 H 7,13 N 13,32

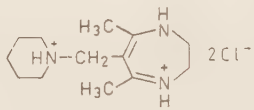
Nach Trocknung im Hochvakuum über Phosphor(V)-oxid bei RT:
$C_{14}H_{21}N_3)^{2+}$ $2Cl^-$ (302,2) Ber.: C 55,63 H 7,00 N 13,90
Gef.: C 55,34 H 7,02 N 14,05

2,3-Dihydro-5,7-dimethyl-6-(piperidinomethyl)-1H-1,4-diazepin-dihydrochlorid (72•2HCl)

Darstellung: 0,64 g (4 mmol) 58•HCl und 0,53 g (4 mmol) 1-Methylenpiperidiniumchlorid[137] werden in wasserfreiem Acetonitril 48 h in Suspension gerührt. Der abfiltrierte Niederschlag wird mit Ether gewaschen und die Mannichverbindung aus Methanol/Acetonitril/Ethylacetat umkristallisiert. Die Verbindung ist hygroskopisch. Weiße, leicht gelbstichige Kristalle

Ausbeute: 45%

Schmp.: 210°C



IR-Spektrum (KBr):

3460 s	Kristallwasser
3220 s	NH
3040-2580 m; breite, stark strukturierte Bande	CH; $=HN^+-$; $\equiv NH^+$
1620 s	C=C-N
1500 s	?

Massenspektrum (140°C):
M^+ fehlt, 136 (35; M^+ der Base $-C_5H_{11}N$), 135 (31; m/z: 136 -1), 108 (35; m/z: 136 $-CH_2N$), 94 (27; m/z: 136 $-C_2H_4N$), 85 (35; $C_5H_{11}N^+$), 84 (65; $C_5H_{10}N^+$), 67 (54), 57 (38), 56 (54), 36 (100; HCl)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

10,69	2H	s, br	2× NH, Diazepin; austauschbar
10,0-9,5	1H	br	NH^+, Piperidin; austauschbar
4,06	2H	d	$>CH_2-N^+$, nach Austausch: s
3,60	4H	s, br	$N-CH_2-CH_2-N$
3,02-2,85	4H	br	$-HN^+-CH_2-CH_2$
2,47	6H	s	2× CH_3, überlagert vom Lösungsmittelsignal
2,15-1,5	6H	br	$-HN^+-CH_2-CH_2-CH_2$

---

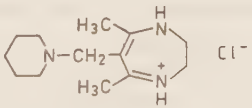
137 H. Böhme und K. Hartke, Chem. Ber. 93, 1305 (1960)

$C_{13}H_{25}N_3)^{2+}$ $2Cl^- \times H_2O$ (312,3) Ber.: C 50,00 H 8,72 N 13,46
Gef.: C 50,21 H 8,35 N 13,79

Darstellung von 72•HCl aus 59•2HCl durch Aminaustausch

1 g (4 mmol) 59•2HCl und 0,85 g (10 mmol) Piperidin werden in 30 ml Ethanol 4 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand (1,3 g) dreimal mit Ether extrahiert und anschließend in Acetonitril unter Erwärmen gelöst. Beim Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur kristallisiert eine weiße Substanz aus (ca. 0,5 g), bei der es sich um ein Gemisch aus 59•2HCl, Piperidin•HCl und 72•HCl handelt. Aus dem nach Abtrennung dieses Niederschlags gewonnenen Filtrat kristallisieren im Tiefkühlfach 0,2 g dc-reines 72•HCl aus. Nach Einengen der Mutterlauge und Zugabe von Ether erhält man als 3. Fraktion 0,4 g des Piperidinderivates 72•HCl. Die Mannichverbindung wird aus Acetonitril umkristallisiert.
Weiße Kristalle, die Substanz ist hygroskopisch

Ausbeute: 58%



Schmp.: 177°C u. Zers.

IR-Spektrum (KBr).

3420 m, br	Kristallwasser
3200 s	NH
3010-2720 m; breite, starke strukturierte Bande	CH; $=HN^+-$; $\geqslant NH^+$
1615 s	C=C-N
1500 s	?

Massenspektrum (160°C):
M^+ fehlt, 136 (13; M^+ der Base $-C_5H_{11}N$), 135 (14; m/z: 136 -1), 108 (11; m/z: 136 $-CH_2N$), 94 (8; m/z: 136 $-C_2H_4N$), 85 (58; $C_5H_{11}N^+$), 84 (100; $C_5H_{10}N^+$), 67 (13), 57 (42), 56 (53), 36 (95; HCl)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

10,15	2H	s, br	2× NH, Diazepin; austauschbar
3,50	4H	s, br	N-CH_2-CH_2-N
3,13	2H	s, br	
2,36	10H	s, br	2× CH_3, N-CH_2-CH_2-C
1,43	6H	s, br	N-CH_2-CH_2-CH_2-C

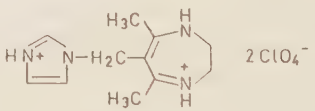
$C_{13}H_{24}N_3)^+ Cl^- \times \frac{1}{2} H_2O$ (266,8) Ber.: C 58,52 H 9,44 N 15,75
Gef.: C 58,87 H 9,22 N 15,89

2,3-Dihydro-6-[(1-imidazolyl)methyl]-5,7-dimethyl-1H-1,4-diazepin-dihydroperchlorat (73•2$HClO_4$)

Darstellung: 0,5 g (2 mmol) 59•2HCl und 0,68 g (10 mmol) Imidazol werden in 40 ml Ethanol/Wasser (1:1) 4 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand in Wasser aufgenommen, die wäßrige Phase alkalisiert und dreimal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Der Rückstand, der nach Einengen der getrockneten organischen Phase verbleibt, wird in Ethanol gelöst und die Base in das Perchlorat überführt. Nach mehrfachem Umfällen aus Acetonitril/Ether erhält man das Salz als beigefarbenes Pulver.

Ausbeute: 30%

Schmp.: 152°C



IR-Spektrum (KBr):

3360 s; 3160 m; 3100 m		NH
3000 m		CH
1625 s		C=C-N
1565 m; 1520 s	?	C=N, C=C

Massenspektrum (260°C):

M^+ fehlt, 136 (1; M^+ der Base $-C_3H_4N_2$), 113 (5), 110 (4), 100 (7), 85 (12), 83 (12), 68 (100; $C_3H_4N_2^+$), 51 (15)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

14,5-13,00	1H	br	$=HN^+-$, Imidazol; austauschbar
10,09	2H	s, br	2× NH, Diazepin; austauschbar
9,06	1H	s	$-HN^+=CH-N$
7,74	2H	"s"	$=HN^+-CH=CH-N$
5,15	2H	s	$>CH_2-N$
3,63	4H	s, br	$N-CH_2-CH_2-N$
2,20	6H	s	2× CH_3

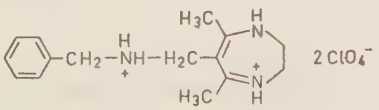
$(C_{11}H_{18}N_4)^{2+}$ $2ClO_4^-$ (405,2) Ber.: C 32,61 H 4,48 N 13,83
Gef.: C 32,72 H 4,37 N 13,80

6-(Benzylaminomethyl)-2,3-dihydro-5,7-dimethyl-1H-1,4-diazepin-dihydroperchlorat (74•2HClO$_4$)

Darstellung: 1 g (4 mmol) 59•2HCl und 0,86 g (8 mmol) Benzylamin werden 6 h in Ethanol unter Rückfluß gekocht. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Ethylacetat versetzt. Die dabei entstehende gelbe, halbfeste Masse wird abgetrennt, zweimal mit Ether gewaschen und in Wasser aufgenommen. Nach Alkalisieren der wäßrigen Phase extrahiert man diese fünfmal mit Ether. Die über Natriumsulfat getrocknete organische Phase wird eingeengt und dann bis zur sauren Reaktion mit perchlorsäuregesättigtem Ether versetzt. Da es sich bei dem entstehenden gelben Niederschlag (0,5 g) immer noch um ein Gemisch handelt, wird dieser mit wenig Ethanol behandelt, wobei sich das Lösungsmittel dabei gelb färbt und ein fester weißer Rückstand verbleibt (0,33 g). Dieser wird aus Methanol/Ethylacetat/Ether umkristallisiert. Weißes Pulver

Ausbeute: 19%

Schmp.: 193-195°C



IR-Spektrum (KBr):

3350 s	NH
3200-2600 ; breite banden-reiche Absorption	$=HN^+-$; $\geq NH_2^+$
1620 s	C=C-N
1590 m; 1515 s	C=C, Aromat

Massenspektrum (180°C):

M^+ fehlt, 107 (65; $C_7H_9N^+$), 106 (100; $C_7H_8N^+$), 100 (13), 91 (27; m/z: 107 $-NH_2$), 83 (18), 79 (37), 77 (28; $C_6H_5^+$), 67 (15), 51 (23)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

10,00	2H	s, br		2× NH, Diazepin; austauschbar
9,0-8,5	2H	br		$-NH_2^+-$, austauschbar
7,49	5H	m		ar H
4,32-4,19	2H	br	?	$>CH_2-NH_2^+-$
4,05-3,88	2H	br	?	$Ar-CH_2-NH_2^+-$
3,54	4H	s, br		$N-CH_2-CH_2-N$
2,27	6H	s		2× CH_3

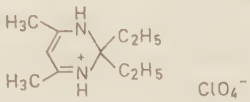
$C_{15}H_{23}N_3)^{2+}$ $2ClO_4^-$ (444,3) Ber.: C 40,55 H 5,22 N 9,46
Gef.: C 40,62 H 5,08 N 9,43

2,2-Diethyl-1,2-dihydro-4,6-dimethyl-pyrimidin-hydroperchlorat (78•$HClO_4$)

Darstellung: Die Base wird nach Lit.[138] hergestellt. Durch Zusatz von 70 proz. Perchlorsäure zu einer Lösung der Base in Wasser erhält man das Perchlorat von 78. Aus Ethanol/Ether weiße Kristalle

Ausbeute: 70%

Schmp.: 108°C



---

[138] D. Lloyd und H. McNab, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1976, 1784

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

9,31	2H	s, br	2× NH, austauschbar
5,07	1H	s, br	H-5
2,09	6H	s	2× CH_3
1,73	4H	q	2× CH_2, Ethylgruppe
0,89	6H	t	2× CH_3, Ethylgruppe

$C_{10}H_{19}N_2)^+ ClO_4^-$ (266,7) Ber.: C 45,03 H 7,18 N 10,50
Gef.: C 44,78 H 6,89 N 10,46

2,2-Diethyl-1,2-dihydro-4,6-dimethyl-pyrimidin-hydrochlorid (78•HCl)

Darstellung: aus 2,5 g (9,4 mmol) 78•$HClO_4$ nach AAV 1;
aus Acetonitril/Ether weißes Pulver, die Substanz ist sehr hygroskopisch

Ausbeute: 95%

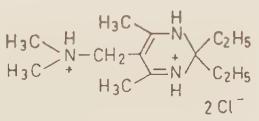
Schmp.: 119-120°C

$C_{10}H_{19}N_2)^+ Cl^-$ (202,7) Ber.: C 59,25 H 9,45 N 13,82
Gef.: C 59,36 H 9,33 N 13,76

2,2-Diethyl-1,2-dihydro-4,6-dimethyl-5-(dimethylaminomethyl)pyrimidin-dihydrochlorid (79•2HCl)

Darstellung: 1,02 g (5 mmol) 78•HCl und 0,47 g (5 mmol) N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid werden in wasserfreiem Acetonitril gerührt. Nach kurzer Zeit bilden sich in der Lösung zwei Phasen. Der geraume Zeit später ausfallende Niederschlag wird isoliert und aus Ethanol/Ether umkristallisiert. Weiße Kristalle

Ausbeute: 98%



Schmp.: 203°C u. Zers.

IR-Spektrum:

3360 s	NH
3100-2400; breite bandenreiche Absorption	$=HN^+-$; $\geqslant NH^+$
1625 s	C=C-N
1570 m	?

Massenspektrum (210°C):

M^+ fehlt, 178 (26; M^+ der Base $-C_2H_7N$), 163 (17; m/z: 178 -15), 149 (83), 137 (26), 122 (35), 108 (52), 81 (26), 56 (78), 53 (100), 36 (96; HCl)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

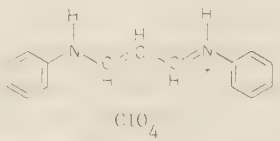
11,0-10,5	1H	br	$-HN^+(R)_2$, austauschbar
10,41	2H	s	2× NH, Pyrimidin; austauschbar
3,97	2H	d	$\geqslant CH_2-N^+$, nach Austausch: s
2,67	6H	d	$-HN^+(CH_3)_2$, nach Austausch: s
2,42	6H	s	CH_3 am C-4 und CH_3 am C-6; z.T. überlagert vom Lösungsmittelsignal
1,83	4H	q	2× CH_2, Ethylgruppe
0,91	6H	t	2× CH_3, Ethylgruppe

$(C_{13}H_{27}N_3)^{2+}$ $2Cl^-$ (296,3) Ber.: C 52,70 H 9,19 N 14,18
Gef.: C 52,61 H 9,10 N 14,14

1,5-Diphenyl-1H-1,5-diazapentadienium-perchlorat (80•$HClO_4$)

Darstellung: nach Lit.[132]

Ausbeute: 70% (Lit.[132]: 75%)



Schmp.: 222°C u. Zers. (Lit.[132]: 220-221°C u. Zers.)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

12,2	2H	br	2× NH, austauschbar
8,74	2H	d	H-2 und H-4
7,7-7,1	10H	m	ar H
6,2	1H	t	H-3, bildet den A-Teil des AX_2-Systems mit H-2 und H-4

1,5-Diphenyl-1H-1,5-diazapentadienium-hydrochlorid (80•HCl)

Darstellung: analog zur Darstellung von 80•$HClO_4$ nach Lit.[132]; jedoch wird anstelle der Perchlorsäure konzentrierte Salzsäure verwendet. Aus Ethanol/Ether orange Kristalle

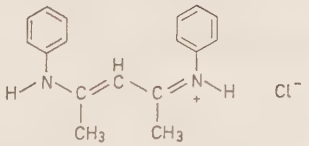
Ausbeute: 70%

Schmp.: 217°C

$C_{15}H_{15}N_2)^+ Cl^-$ (258,8) Ber.: C 69,63 H 5,84 N 10,83
Gef.: C 69,53 H 5,97 N 10,65

2,4-Dimethyl-1,5-diphenyl-1H-1,5-diazapentadienium-hydrochlorid (81•HCl)

Darstellung: nach Lit.[139,140]



Ausbeute: 65%

Schmp.: 220°C (Lit.[140]: 218°C)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

11,38	2H	s	2× NH, austauschbar
7,53-7,12	10H	m	ar H
5,59	1H	s	H-3
2,64	6H	s	2× CH_3

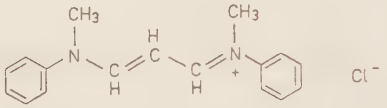
---

139 W. Koenigs und A. Mengel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 37, 1322 (1904)
140 G. Scheibe, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 56, 137 (1923)

1,5-Dimethyl-1,5-diphenyl-1H-1,5-diazapentadienium-chlorid (82•Cl)

Darstellung: nach Lit.[141] wird 82•ClO_4 dargestellt; 1,75 g (5 mmol) des Perchlorats werden nach der AAV 1 in das entsprechende Chlorid überführt. Aus Acetonitril/Ether hellgelbes Pulver; die Substanz ist hygroskopisch.

Ausbeute: 85%



Schmp.: 71°C

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

8,72	2H	d	H-2, H-4
7,64-7,43	10H	m	ar H
6,32	1H	t	H-3, bildet den A-Teil des AX_2-Systems mit H-2 und H-4
3,7	6H	s	2× CH_3

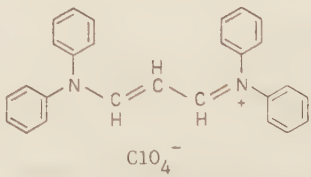
$C_{17}H_{19}N_2)^+ Cl^- \times \frac{1}{2} H_2O$ (295,8) Ber.: C 69,03 H 6,82 N 9,47
Gef.: C 69,15 H 7,30 N 9,56

1,1,5,5-Tetraphenyl-1H-1,5-diazapentadienium-perchlorat (83•ClO_4)

Darstellung: nach Lit.[132]

Ausbeute: 65% (Lit.[132]: 71%)

Schmp.: 208°C (Lit.[132]: 208-209,5°C)



1,1,5,5-Tetraphenyl-1H-1,5-diazapentadienium-chlorid (83•Cl)

Darstellung: analog zur Darstellung von 83•ClO_4 nach Lit.[132]; jedoch wird anstelle der Perchlorsäure konzentrierte Salzsäure verwendet. Aus Ethanol/Ether dunkelgelbe Kristalle

---

141 C. Jutz, A.F. Kirschner und R.M. Wagner, Chem. Ber. 110, 1263 (1977)

Ausbeute: 68%

Schmp.: 215°C u. Zers.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

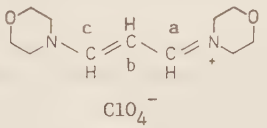
9,43	2H	d	H-2, H-4; $J_{2,3}=J_{4,3}$= 11,6 Hz
7,63-7,26	20H	m	ar H
4,94	1H	t	H-3, bildet den A-Teil des AX_2-Systems mit H-2 und H-4

$C_{27}H_{23}N_2)^+ Cl^- \times H_2O$ (429,0) Ber.: C 75,60 H 5,87 N 6,53
Gef.: C 75,66 H 5,88 N 6,47

{3-(Morpholino)-2-propenyliden}morpholinium-perchlorat ($\underline{\underline{84}}\cdot ClO_4$)

Darstellung: in Analogie zu Lit.[107]
0,97 g (3 mmol) $\underline{\underline{80}}\cdot HClO_4$ und 1,7 g (20 mmol) Morpholin werden in 20 ml Methanol 30 Minuten unter Rückfluß gekocht. Nach Abziehen des Lösungsmittels und Zugabe von Ether wird der Rückstand fest. Die Verbindung wird aus Methanol/Ethylacetat/Ether umkristallisiert. Lange, weiße Nadeln

Ausbeute: 98%



ClO_4^-

Schmp.: 124°C

IR-Spektrum (KBr):

3100 w	?
2970 m; 2940 m; 2870 m	CH, Morpholin
1625 s, br	C=C-N

Massenspektrum (240°C):
211 (3; M^+ des Kations), 115 (19), 100 (21), 91 (19), 87 (52; $C_4H_7NO^+$), 86 (36; $C_4H_6NO^+$), 57 (100; m/z: 87 $-CH_2O$), 56 (69; m/z: 86 $-CH_2O$)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

7,79	2H	d	H-a, H-c; $J_{a,b}=J_{c,b}$= 11,7 Hz
5,86	1H	t	H-b, bildet den A-Teil des AX_2-Systems mit H-a und H-c
3,67	16H	s, br	$-O-CH_2-CH_2-N-$

$C_{11}H_{19}N_2O_2\}^+ ClO_4^-$ (310,7) Ber.: C 42,52 H 6,16 N 9,02
Gef.: C 42,44 H 5,94 N 9,11

{3-(Morpholino)-2-propenyliden}morpholinium-chlorid (84•Cl)

Darstellung: aus 1,55 g (5 mmol) 84•ClO_4 nach AAV 1;
aus Acetonitril/Ether feine, weiße Nadeln; die Substanz ist hygroskopisch

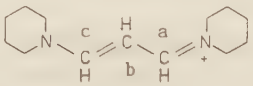
Ausbeute: 82%

Schmp.: 201-203°C

$C_{11}H_{19}N_2O_2\}^+ Cl^- \times \frac{1}{3} H_2O$ (252,7) Ber.: C 52,29 H 7,85 N 11,09
Gef.: C 52,20 H 8,09 N 11,02

{3-(Piperidino)-2-propenyliden}piperidinium-perchlorat (85•ClO_4)

Darstellung: in Analogie zu Lit.[107]
3,88 g (12 mmol) 80•$HClO_4$ und 6,8 g (80 mmol) Piperidin werden in 30 ml Methanol 2 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abziehen des Lösungsmittels und Zugabe von Ether wird der Rückstand fest. Aus Ethanol lange, gelbliche Nadeln



ClO_4^-

Ausbeute: 98%

Schmp.: 130°C (Lit.[104]: 129-131°C; Lit.[108]: 130-131°C)

(3-(Piperidino)-2-propenyliden)piperidinium-chlorid ($\underline{\underline{85}}$•Cl)

Darstellung: aus 3 g (10 mmol) $\underline{\underline{85}}$•$ClO_4$ nach AAV 1;
aus Acetonitril/Ether hellgelbe Kristalle; die Substanz ist hygroskopisch

Ausbeute: 86%

Schmp.: 134-136°C

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

7,82	2H	d	H-a, H-c; $J_{a,b}=J_{c,b}$= 11,6 Hz
5,83	1H	t	H-b, bildet den A-Teil des AX_2-Systems mit H-a und H-c
3,57	8H	br	-N-$C\underline{H}_2$-CH_2
1,62	12H	br	-N-CH_2-$C\underline{H}_2$-$C\underline{H}_2$

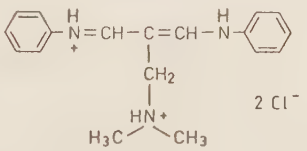
$C_{13}H_{23}N_2)^+ Cl^- \times \frac{1}{2} H_2O$ (251,8) Ber.: C 62,01 H 9,61 N 11,13
Gef.: C 62,01 H 9,71 N 11,08

3-(Dimethylaminomethyl)-1,5-diphenyl-1H-1,5-diazapentadienium-dihydrochlorid ($\underline{\underline{86}}$•2HCl)

Darstellung: 1,55 g (6 mmol) $\underline{\underline{80}}$•HCl und 0,56 g (6 mmol) N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid werden in wasserfreiem Acetonitril in einem 50°C warmen Ölbad 4 Tage in Suspension gerührt. Der mit Acetonitril und Ether gewaschene Niederschlag wird aus Ethanol umkristallisiert. Feine, gelbe Kristalle

Ausbeute: 95%

Schmp.: 185-186°C



IR-Spektrum (KBr):

3420 m, br	NH
3200-2400; breite banden-reiche Absorption	$=HN^+-$; $\geqslant NH^+$
1620 s	C=C-N
1570 s; 1490 s	C=C, Aromat

Massenspektrum (220°C):

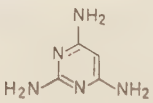
279 (3; M^+ der Base), 235 (10; $M^+-C_2H_6N$), 187 (15), 130 (100), 104 (29), 94 (38), 77 (92; $C_6H_5^+$), 36 (75; HCl)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

12,83	2H	"d"	2× Ar-NH, austauschbar
10,0-9,5	1H	br	$-HN^+(R)_2$, austauschbar
9,00	2H	d	H-2, H-4, nach Austausch: s
7,83-7,21	10H	m	ar H
5,00	2H	s, br	$-CH_2-N^+$
3,00	6H	s	$-HN^+(CH_3)_2$

$C_{18}H_{23}N_3)^{2+}\ 2Cl^-$ (352,3) Ber.: C 61,37 H 6,58 N 11,93
Gef.: C 61,33 H 6,47 N 11,79

2,4,6-Triamino-pyrimidin (87)



Schmp.: 252°C

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

5,55	4H	s, br	NH_2 am C-4, NH_2 am C-6; austauschbar
5,40	2H	s, br	NH_2 am C-2, austauschbar
4,84	1H	s	H-5

87•2HCl

Darstellung: 5 g (0,04 Mol) 87 werden in Ethanol und wenig Wasser gelöst. Nach Zugabe von 12,5 ml konzentrierter Salzsäure fällt allmählich das Dihydrochlorid aus. Aus Ethanol/Ether weißes Pulver

Ausbeute: 96%

Schmp.: > 360°C

$C_4H_9N_5)^{2+}\ 2Cl^-$ (198,1) Ber.: C 24,26 H 4,58 N 35,36
Gef.: C 24,29 H 4,51 N 35,70

87•HBF_4

Darstellung: 5 g (0,04 Mol) 87 werden in Ethanol und wenig Wasser gelöst. Nach Zugabe von 20 ml 35 proz. Borfluorwasserstoffsäure und Ether fällt nach längerem Stehen im Kühlschrank ein Niederschlag aus (2,8 g), bei dem es sich um das Monotetrafluoroborat von 87 handelt. Die Verbindung wird in Ethanol gelöst, mit Aktivkohle kurz aufgekocht und nach Filtration durch Etherzusatz auskristallisiert. Weiße Kristalle

Ausbeute: 33%

Schmp.: 232-233°C

$C_4H_8N_5)^+\ BF_4^-$ (212,9) Ber.: C 22,56 H 3,79 N 32,89
Gef.: C 22,59 H 3,63 N 32,95

AAV 2 zur Aminoalkylierung von 2,4,6-Triamino-pyrimidin (87)

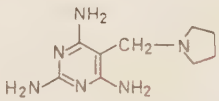
0,86 g (10 mmol) 37 proz. wäßrige Formaldehydlösung werden mit 10 mmol sekundärem Amin (Pyrrolidin, Piperidin, Hexamethylenimin, Morpholin, Dimethylamin als 35 proz. ethanolische Lösung) ca. 15 Minuten gerührt. Zu dieser Lösung gibt man 1,25 g (10 mmol) in 30 ml Ethanol suspendiertes 2,4,6-Triamino-pyrimidin (87) und kocht 5 h unter Rückfluß, wobei 87 in Lösung geht. Die Mannichbase fällt beim Abkühlen des Ansatzes aus.

Um das Rohprodukt analysenrein zu erhalten, muß ein Teil des Niederschlags in Ethanol gelöst und über eine kurze Reinigungssäule mit neutralem Aluminiumoxid gegeben werden. Die Elution erfolgt mit Chloroform/Ethanol (8:2). Die nach Einengen des Eluats gewonnene Mannichverbindung wird aus Ethanol/Petrolether 60/80 umkristallisiert.

2,4,6-Triamino-5-(1-pyrrolidinylmethyl)pyrimidin (88)

Darstellung: nach AAV 2, weiße Kristalle

Ausbeute: 96%



Schmp.: 160°C

IR-Spektrum (KBr):

3460 s; 3420 vs; 3370 s; 3300 s; 3150 s	NH_2, z.T. assoziiert
2960 m; 2910 m; 2880 m; 2810 m; 2800 m	CH, Pyrrolidin
1660-1550 vs, sehr breit	NH_2, Deformationsschwingung; C=N; C=C [142]

Massenspektrum (110°C):

208 (4; M^+), 138 (100; $M^+-C_4H_8N$), 121 (7; m/z: 138 $-NH_3$), 96 (8), 70 (5; $C_4H_8N^+$)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

5,66	4H	s, br	NH_2 am C-4, NH_2 am C-6; austauschbar
5,29	2H	s, br	NH_2 am C-2, austauschbar
3,33	2H	s	$-CH_2-N(R)_2$
2,7-2,3	4H	br	$N-CH_2-CH_2$, z.T. überlagert vom Lösungsmittelsignal
1,9-1,5	4H	br	$N-CH_2-CH_2$

---

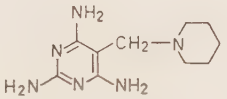
142 L.N. Short und H.W. Thompson, J. Chem. Soc. 1952, 168

$C_6H_{16}N_6$ (208,3) Ber.: C 51,90 H 7,74 N 40,35
Gef.: C 51,76 H 7,49 N 40,11

2,4,6-Triamino-5-(piperidinomethyl)pyrimidin (89)

Darstellung: nach AAV 2, weiße Kristalle

Ausbeute: 70%



Schmp.: 163°C

IR-Spektrum (KBr):

3470 s; 3440 s; 3280 s, br	NH_2, z.T. assoziiert
2980 m; 2940 s; 2900 m; 2860 m; 2760 m	CH, Piperidin
1670 s; 1650-1550 vs, sehr breit	NH_2, Deformationsschwingung; C=N; C=C[142]

Massenspektrum (130°C):
222 (5; M^+), 138 (100; $M^+-C_5H_{10}N$), 121 (8; m/z: 138 $-NH_3$), 96 (14), 84 (11; $C_5H_{10}N^+$)

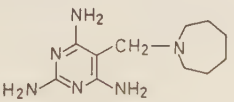
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

5,64	4H	s, br	NH_2 am C-4, NH_2 am C-6; austauschbar
5,27	2H	s, br	NH_2 am C-2, austauschbar
3,12	2H	s	$-CH_2-N(R)_2$
2,4-2,1	4H	br	$N-CH_2-CH_2$
1,75-1,25	6H	br	$N-CH_2-CH_2-CH_2$

$C_{10}H_{18}N_6$ (222,3) Ber.: C 54,03 H 8,16 N 37,81
Gef.: C 54,05 H 8,21 N 37,54

2,4,6-Triamino-5-(1-perhydroazepinylmethyl)pyrimidin (90)

Darstellung: nach AAV 2, weißes Pulver



Ausbeute: 85%

Schmp.: 175°C u. Zers.

IR-Spektrum (KBr):

3480 s; 3460 s; 3320 s; 3160 s	NH_2, z.T. assoziiert
2920 s; 2850 s; 2800 (sh)	CH, Perhydroazepin
1660 s; 1630-1550 vs, sehr breit	NH_2, Deformationsschwingung; C=N; C=C[142]

Massenspektrum (180°C):

236 (2; M^+), 138 (100; $M^+-C_6H_{12}N$), 121 (5; m/z: 138 $-NH_3$), 111 (4), 98 (14; $C_6H_{12}N^+$), 96 (8)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

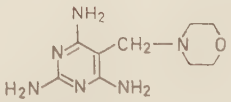
5,69	4H	s, br	NH_2 am C-4, NH_2 am C-6; austauschbar
5,27	2H	s, br	NH_2 am C-2, austauschbar
3,25	2H	s	$-CH_2-N(R)_2$
2,6-2,3	4H	br	$N-CH_2-CH_2$, z.T. überlagert vom Lösungsmittelsignal
1,54	8H	br	$N-CH_2-CH_2-CH_2$

$C_{11}H_{20}N_6$ (236,3) Ber.: C 55,91 H 8,53 N 35,56
Gef.: C 55,82 H 8,28 N 35,72

2,4,6-Triamino-5-(morpholinomethyl)pyrimidin (91)

Darstellung: nach AAV 2, weißes Pulver

Ausbeute: 89%



Schmp.: 223°C

IR-Spektrum (KBr):

3450 (sh); 3430 vs; 3350 vs, 3290 s; 3130 vs	NH_2, z.T. assoziiert
2960 m; 2940 m; 2920 m; 2900 m; 2850 s; 2810 m	CH, Morpholin
1670 s; 1640-1550 vs, sehr breit	NH_2, Deformationsschwingung; C=N; C=C[142]

Massenspektrum (180°C):
224 (1; M^+), 138 (100; $M^+-C_4H_8NO$), 121 (10; m/z: 138 $-NH_3$), 96 (18), 87 (3; $C_4H_9NO^+$), 86 (3; $C_4H_8NO^+$)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

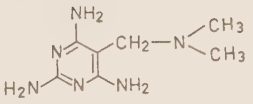
5,65	4H	s, br	NH_2 am C-4, NH_2 am C-6; austauschbar
5,32	2H	s, br	NH_2 am C-2, austauschbar
3,54	4H	s, br	$N-CH_2-CH_2-O$
3,17	2H	s	$-CH_2-N(R)_2$
2,34	4H	s, br	$N-CH_2-CH_2-O$, z.T. überlagert vom Lösungsmittelsignal

$C_9H_{16}N_6O$ (224,3) Ber.: C 48,20 H 7,19 N 37,47
Gef.: C 48,18 H 7,33 N 37,49

2,4,6-Triamino-5-(dimethylaminomethyl)pyrimidin (92)

Darstellung: nach AAV 2, weiße Kristalle

Ausbeute: 90%



Schmp.: 141°C

IR-Spektrum (KBr):

3500 (sh); 3470 s; 3360 vs, br; 3170 s	NH_2, z.T. assoziiert
2990 m; 2970 m; 2940 m; 2860 m; 2820 m; 2780 m	CH
1660-1550 vs, sehr breit	NH_2, Deformationsschwingung; C=N; C=C[142]

Massenspektrum (110°C):
182 (5; M^+), 138 (100; $M^+-C_2H_6N$), 121 (11; m/z: 138 $-NH_3$), 96 (18)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

5,62	4H	s, br	NH_2 am C-4, NH_2 am C-6; austauschbar
5,30	2H	s, br	NH_2 am C-2, austauschbar
3,07	2H	s	CH_2-$N(R)_2$
2,11	6H	s	2× CH_3

$C_7H_{14}N_6$ (182,2) Ber.: C 46,14 H 7,74 N 46,12
Gef.: C 46,02 H 7,50 N 46,08

Darstellung von 92 ausgehend von 87•HBF_4 und 54•BF_4

0,53 g (2,5 mmol) 87•HBF_4 und 7,5 ml (2,5 mmol) N,N-Dimethylmethyleniminium-tetrafluoroborat-Lösung (54•HBF_4) werden in wasserfreiem Acetonitril gerührt. Es entsteht eine klare Lösung, die ca. 14 Tage stehengelassen wird. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand in Methanol gelöst und mit basischem Anionenaustauscher 20 Minuten geschüttelt. Danach wird filtriert und der Ionenaustauscher mit Methanol gewaschen. Filtrat und Waschlösung werden vereinigt und die gesamte Prozedur noch zweimal wiederholt. Die methanolische Lösung wird eingeengt; die weitere Aufarbeitung erfolgt dann nach AAV 2.
Weiße Kristalle

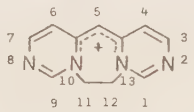
Ausbeute: 41%

Schmp.: 141°C

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz): identisch mit dem Spektrum der Verbindung, die nach der konventionellen Aminoalkylierungsmethode dargestellt wurde

11,12-Dihydro-dipyrimido[3,4-d:4',3'-g][1,4]diazepinium-perchlorat ($\underline{\underline{95}}\cdot ClO_4$)

Darstellung: 0,9 g (4 mmol) $\underline{\underline{58}}\cdot HClO_4$ und 0,33 (4 mmol) 1,3,5-Triazin werden in 10 ml absolutem Methanol gelöst. Der Ansatz wird mit 2 Tropfen Piperidin versetzt und vierzehn Tage stehengelassen. Die in diesem Zeitraum ausgefallenen dunkelroten Kristalle werden abfiltriert und aus Methanol/Wasser umkristallisiert: dunkelrote, glänzende Kristalle.
Bezogen auf die maximale Ausbeute an $\underline{\underline{95}}\cdot ClO_4$ (2 mmol), die bei den angegebenen Mengenverhältnissen an Ausgangsverbindungen zu erwarten ist, beträgt die Ausbeute: 92%



ClO_4^-

Schmp.: 257°C

IR-Spektrum (KBr):

3080 w	CH, aromatisch
2960 w	CH, aliphatisch
1615 s	C=C-N
1570 s; 1540 m; 1515 s; 1500 s	? C=N; C=C

Massenspektrum (270°C):
199 (4; M^+), 198 (26; M^+-1), 197 (22), 186 (15; M^+-CH), 171 (32; $M^+-C_2H_4$), 119 (73; m/z: 198 $-C_4H_3N_2$), 92 (20; $C_5H_4N_2^+$), 80 (63; $C_4H_4N_2^+$), 79 (100; $C_4H_3N_2^+$)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz): Siehe auch Abb. 21

8,67	2H	"s"	H-1, H-9
8,16	2H	d	H-3, H-7; $J_{3,4}= J_{7,6}= 6{,}1$ Hz
7,27	2H	dd	H-4, H-6; $J_{4,1}= J_{6,9}= 0{,}7$ Hz; $J_{4,3}= J_{6,7}= 6{,}3$ Hz
5,88	1H	s	H-5
5,16	2H	"d"	$N-CH_2-CH_2-N$
3,89	2H	"d"	$N-CH_2-CH_2-N$

^{13}C-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 20 MHz):

151,9	s	C-4a, C-5a
151,6	dd	C-1, C-3, C-7, C-9;
151,2	dd	im Off-Resonance-Spektrum fallen die bei höherem Feld registrierten Teile der beiden Doppeldubletts zu einer groben Triplettstruktur zusammen

} ?

119,3	d	C-4, C-6
87,4	d	C-5
53,7	t	C-11, C-12

$C_{11}H_{11}N_4)^+ ClO_4^-$ (298,7) Ber.: C 44,23 H 3,71 N 18,76
Gef.: C 43,94 H 3,79 N 18,92

Darstellung von $\underline{\underline{95}}\cdot ClO_4$ unter Kochen am Rückfluß

0,45 g (2 mmol) $\underline{\underline{58}}\cdot HClO_4$ und 0,33 g (4 mmol) 1,3,5-Triazin werden in 15 ml absolutem Methanol gelöst. Der Ansatz wird mit 2 Tropfen Piperidin versetzt und 4 h unter Rückfluß gekocht. Aus der gelben Lösung kristallisiert über Nacht die gebildete Verbindung $\underline{\underline{95}}\cdot ClO_4$ aus.

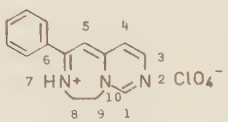
Ausbeute: 15%

Schmp.: 257°C

8,9-Dihydro-6-phenyl-pyrimido(3,4-d)(1,4)diazepin-hydroperchlorat ($\underline{\underline{110}}\cdot HClO_4$)

Darstellung: 0,86 g (3 mmol) $\underline{\underline{61}}\cdot HClO_4$ und 0,25 g (3 mmol) 1,3,5-Triazin werden in 10 ml absolutem Methanol gelöst. Der Ansatz wird mit 2 Tropfen Piperidin versetzt und vierzehn Tage stehengelassen. Die in diesem Zeitraum gebildeten orangefarbenen Kristalle werden abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Orange Kristalle

Ausbeute: 48%



Schmp.: 227-228°C

IR-Spektrum (KBr):

3320 m	NH
3080 w	CH, ar
2990 w	CH, aliphatisch
1620 s	C=C-N
1590 s; 1570 s; 1510 s	C=C, Aromat

Massenspektrum (280°C):
223 (11; M^+), 210 (13; M^+-CH), 195 (6; M^+-C_2H_4), 140 (61), 130 (71), 114 (43), 105 (71; $C_7H_7N^+$), 104 (71; $C_7H_6N^+$), 89 (36; m/z: 104 -NH), 77 (100; $C_6H_5^+$)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz): Siehe auch Abb. 23

9,85	1H	s, br	NH, austauschbar
8,80	1H	"s"	H-1
8,30	1H	d	H-3, $J_{3,4}$= 6,0 Hz
7,79-7,55	5H	m	5 ar H, z.T. überlagert von H-4
7,51	1H	"d"	H-4
5,86	1H	s	H-5
5,0-3,3	4H	br	N-CH_2-CH_2-N

^{13}C-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 20 MHz):

162,6	s	C-6
154,8	s	C-4a
152,0	dd	C-1, C-3; im Off-Resonance-Spektrum fallen die bei tieferem Feld registrierten Teile der beiden Doppeldubletts zu einer groben Triplettstruktur zusammen
151,7	dd	
135,8	s	C-1'
131,6	d	C-2', C-3', C-4', C-5', C-6'
128,8	d	
127,9	d	
120,2	d	C-4
89,1	d	C-5
56,6	t	C-9
46,4	t	C-8

$C_{14}H_{14}N_3)^+ ClO_4^-$ (323,7) Ber.: C 51,94 H 4,36 N 12,98
Gef.: C 51,67 H 4,33 N 12,89

Literaturverzeichnis

[1] A. Albert, J. Chem. Soc. 1947, 244

[2] B. Adcock, The Chemistry of Heterocyclic Compounds Vol.9 "Acridines", John Wiley & Sons New York, S.131, 1973

[3] V. Jirele, Vodni Hospod. 1959, 167; ref. : C.A. 54, 16267 i (1960)

[4] F. Bosch Reig, J. Martinez Calatayud und R. Pico Puchades, An. Quim. 74, 1256 (1978); ref. : C.A. 91, 133433 u (1979)

[5] L.S. Lerman, J. Mol. Biol. 10, 367 (1964)

[6] Ph. Helv. VI, Suppl.1, S.77a, 1973

[7] Österreichisches Arzneibuch, 9. Ausgabe, S.245, 1960

[8] Compendium Medicamentorum II, Monographie "Ethacridini lactas", 1976

[9] Deutsches Arzneibuch, 8. Ausgabe, S.227, 1978

[10] H. Böhme und K. Hartke, Kommentar zum Deutschen Arzneibuch, 8. Ausgabe, 2. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, S.358, 1983

[11] P.N. Ivakhnenko und K.N. Bagdasarov, Aptechn. Delo. 14(1), 38 (1965)

[12] Ya.M. Perelman, Analyse der Arzneiformen, Leningrad, S.303, 1961

[13] P.A.S. Smith, Derivatives of Hydrazine and other Hydronitrogens having N-N-Bonds, The Benjamin/Cummings Publishing Company, Adv. Book Progr. Reading, Massachusetts, S.143, 1983

[14] A. Albert, The Acridines 2 nd Edition, Arnold: London, S.288, 1967

[15] R.F. Martin und D.P. Kelly, Aust. J. Chem. 32, 2637 (1979)

[16] G. Grandmougin und K. Smirous, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 46, 3425 (1913)

[17] H. Möhrle und H.H. Scheltdorf, Pharm. Ztg. 113, 279 (1968)

[18] D. Lloyd und H. McNab, Angew. Chem. 88, 496 (1976)

[19] A. Fravolini, G. Grandolini und A. Martani, Ann. Chim. (Rome) 58(5), 533 (1968)

[20] B. Halpern und A.D. Cross, Chem. Ind. (London) 1965, 1183

[21] Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, Bd. 10/1, S.1021 und S.1043, 1971

[22] H.W. Reinhardt, Dissertation Düsseldorf 1982

[23] P. Arz, Dissertation Düsseldorf 1984

[24] G.S. Johar, Mikrochim. Acta (Wien) 1974, 729

[25] R.P. Singh, M. Gopal und U.C. Pande, Analyst (London) 102, 978 (1977)

[26] J.P. Kokko und J.H. Goldstein, Spectrochim. Acta 19, 1119 (1963)
[27] H. Feuer, The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups Part I, John Wiley & Sons New York, S.272 und S.284, 1969
[28] R.F. Martin und J.H.Y. Tong, Aust. J. Chem. 22, 487 (1969)
[29] Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, Bd. 10/3, S.131, 1965
[30] Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, Bd. 10/2, S.201, 1967
[31] L.R. Modlin und A. Burger, J. Am. Chem. Soc. 63, 1115 (1941)
[32] B.R. Baker, J.P. Joseph und R.E. Schaub, J. Org. Chem. 19, 631 (1954)
[33] W. Prodinger und O. Svoboda, Monatsh. Chem. 85, 23 (1954)
[34] R. Weidenhagen und H. Wegner, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 72, 2010 (1939)
[35] M. Hesse, H. Meier und B. Zeeh, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, S.325, 1979
[36] R.G. Gillis, Org. Mass Spectrom. 5, 1107 (1971)
[37] R.G. Bolton, The Chemistry of Heterocyclic Compounds Vol.9 "Acridines", John Wiley & Sons New York, S.715, 1973
[38] H. Euler, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 39, 1035 (1906)
[39] E. Wilke-Dörfurt und G. Balz, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 60, 115 (1927)
[40] L.J. Bellamy, The Infra-red Spectra of Complex Molecules, Chapman and Hall London, S.305, 1975
[41] G. Balz und G. Schiemann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 60, 1186 (1927)
[42] Siehe P.A.S. Smith, Lit.[13] S.162
[43] Siehe P.A.S. Smith, Lit.[13] S.147
[44] W. Firth und L.W. Yielding, J. Org. Chem. 47, 3002 (1982)
[45] A. Roe und G.F. Hawkins, J. Am. Chem. Soc. 71, 1785 (1949)
[46] A. Roe und C.E. Teague jr., J. Am. Chem. Soc. 73, 687 (1951)
[47] Siehe M. Hesse, H. Meier und B. Zeeh, Lit.[35] S.166
[48] A. Kleemann und J. Engel, Pharmazeutische Wirkstoffe, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, S.366, 1982
[49] T. Sandmeyer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 20, 1494 (1887)
[50] Siehe Houben-Weyl, Lit.[21] S.836
[51] B.A. Bolto, M. Liveris und J. Miller, J. Chem. Soc. 1956, 750
[52] Siehe A. Albert, Lit.[14] S.290
[53] A. Albert und W. Linell, J. Chem. Soc. 1936, 1614

[54] W. Kratzert und R. Peichert, Farbstoffe, Quelle & Meyer Heidelberg, S.29, 1981

[55] K. Görlitzer, Pharm. Unserer Zeit 5, 145 (1976)

[56] H.G.O. Becker, G. Schukat und M.G. Kuzmin, J. Prakt. Chem. 317, 229 (1975)

[57] H. Zollinger, Chimia 22, 12 (1968)

[58] Wm.S. Jones und Wm. Braker, US-Pat. 2,309,118 (1943); ref. : C.A. 37, 3883,1 (1943)

[59] F. Proescher und V.M. Sycheff, US-Pat. 2,318,968 (1943); ref. : C.A. 37, 6094,9 (1943)

[60] Österreichisches Arzneibuch, 9. Ausgabe, S.238, 1960

[61] A. Steigmann, Kolloid-Z. 59, 343 (1932)

[62] P. Sykes, Reaktionsmechanismen der organischen Chemie, 8. Auflage, VCH Verlagsgesellschaft mbH Weinheim, S.158, 1982

[63] G. Briegleb, Elektronen-Donator-Acceptor-Komplexe, Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg, S.16 und S.155, 1961

[64] Siehe G. Briegleb, Lit.[63] S.26

[65] K.-A. Kovar und W. Mayer, Pharm. Unserer Zeit 8, 46 (1979)

[66] Siehe G. Briegleb, Lit.[63] S.5 und S.6

[67] F. Hein, Chemie der Komplexverbindungen, S. Hirzel Verlag Leipzig, S.140 und S. 141, 1971

[68] S. Hayashi, Y. Tanabe und N. Hojo, Makromol. Chem. 178, 1679 (1977)

[69] R.C.L. Mooney Slater, Acta Crystallogr. 12, 187 (1959)

[70] J.M. Reddy, K. Knox und M.B. Robin, J. Chem. Phys. 40, 1082 (1964)

[71] F.H. Herbstein und M. Kapon, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1975, 677

[72] P.K. Hon und T.C.W. Mak, Z. Kristallogr. 158, 213 (1982)

[73] H.J. Roth, K. Eger und R. Troschütz, Arzneistoffanalyse, 2. Auflage, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, S.564, 1985

[74] H. Auterhoff und K.-A. Kovar, Identifizierung von Arzneistoffen, 5. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, S.60, 1985

[75] S. Siggia und J.G. Hanna, Quantitative Organic Analysis via Functional Groups, John Wiley & Sons New York, S.526, 1978

[76] Z.J. Vejdělek und B. Kakáč, Farbreaktionen in der spektrophotometrischen Analyse organischer Verbindungen, Ergänzungsband I, VEB Gustav Fischer Verlag Jena, S.106, 1980

[77] H. Beyer, Lehrbuch der organischen Chemie, 19. Auflage, S. Hirzel Verlag Stuttgart, S.276, 1981

[78] H. Böhme und K. Hartke, Kommentar zum Europäischen Arzneibuch, Band III, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Govi-Verlag GmbH Frankfurt, S.230, 1979

[79] R. Garcia-Villanova, J. Thomas und F. Bosch, An. R. Acad. Farm. 33, 439 (1967)

[80] R. Pohloudek-Fabini und T. Beyrich, Organische Analyse, Akademische Verlagsgesellschaft Leipzig, S.53, 1975

[81] T. Ploetz, Papier in: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, 3. Auflage, Bd. 13, Urban & Schwarzberg München-Berlin, S.147, 1962

[82] A. Blazej und M. Kosir in: Cellulose and its Derivatives, Ellis Horwood Limited, S.97, 1985

[83] J. Szejtli, Säurehydrolyse glykosidischer Bindungen, VEB Fachbuchverlag Leipzig, S.215, 1976

[84] G. Henseke, Zuckerchemie, Akademie-Verlag Berlin, S.84, 1966

[85] J. Lehmann, Chemie der Kohlenhydrate, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, S.233, 1976

[86] H. Hellmann und G. Opitz, α-Aminoalkylierung, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstraße, S.49 und S.67, 1960

[87] H. Böhme und F. Eiden, Chem. Ber. 89, 2873 (1956)

[88] Siehe H. Hellmann und G. Opitz, Lit.[86] S.224

[89] H.R. Snyder und J.H. Brewster, J. Am. Chem. Soc. 70, 4230 (1948)

[90] Siehe H. Hellmann und G. Opitz, Lit.[86] S.252

[91] J. Kucera und Z. Arnold, Collect. Czech. Chem. Commun. 32, 1704 (1967)

[92] D. Lloyd und D.R. Marshall, J. Chem. Soc. 1958, 118

[93] A.M. Gorringe, D. Lloyd, F.I. Wasson, D.R. Marshall und P.A. Duffield, J. Chem. Soc. C 1969, 1449

[94] C. Barnett, J. Chem. Soc. C 1967, 2436

[95] E.M. Grant und D. Lloyd, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1970, 1320

[96] D. Lloyd, H.P. Cleghorn und D.R. Marshall, Adv. Heterocycl. Chem. 17, 18 (1974)

[97] H. Böhme und H.G. Viehe, Iminium Salts in Organic Chemistry Part 1, John Wiley & Sons New York, S.154 und S.155, 1976

[98] Siehe H. Böhme und H.G. Viehe, Lit.[97] S.151

[99] H. Böhme, E. Mundlos und O.E. Herboth, Chem. Ber. 90, 2003 (1957)

[100] Siehe H. Böhme und H.G. Viehe, Lit.[97] S.150

[101] J. Thiele und G. Steimmig, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 40, 955 (1907)
[102] H. Möhrle und J. Herbke, Pharmazie 35, 288 (1980)
[103] Siehe D. Lloyd, H.P. Cleghorn und D.R. Marshall, Lit.[96] S.16
[104] D. Lloyd, H. McNab und D.R. Marshall, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1975, 1260
[105] Siehe D. Lloyd, H.P. Cleghorn und D.R. Marshall, Lit.[96] S.3 und S.7
[106] K. Feldmann, E. Daltrozzo und G. Scheibe, Z. Naturforsch. Teil B 22, 722 (1967)
[107] D. Lloyd, H. McNab und D.R. Marshall, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1978, 1454
[108] G. Scheibe, W. Seiffert, H. Wengenmayr und C. Jutz, Ber. Bunsenges. Phys. Chem. 67, 560 (1963)
[109] H. Sato, M. Nakajima und H. Tanaka, J. Chem. Soc. Jpn., Pure Chem. Sect. 72, 866 (1951); ref. : C.A. 47: 5946 e (1953)
[110] S. Gabriel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 34, 3362 (1901)
[111] S.S. Chatterjee, D.R. Garrison, R. Kaprove, J.F. Moran, A.M. Triggle, D.J. Triggle und A. Wayne, J. Med. Chem. 14, 499 (1971)
[112] T.J. Delia und S.M. Sami, J. Heterocycl. Chem. 18, 929 (1981)
[113] T.J. Delia, D.D. Kirt und S.M. Sami, J. Heterocycl. Chem. 20, 145 (1983)
[114] A. Kreutzberger und K. Kolter, Pharm. Ztg. 130, 2632 (1985)
[115] A. Kreutzberger und D. Abel, Arch. Pharm.(Weinheim) 302, 374 (1969)
[116] A. Kreutzberger und D. Abel, Arch. Pharm.(Weinheim) 301, 893 (1968)
[117] H. Meier, H. Gugel und H. Kolshorn, Z. Naturforsch. Teil B 31, 1270 (1976)
[118] Pretsch/Clerc/Seibl/Simon, Tabellen zur Strukturaufklärung org. Verb., Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York, S. H280, 1981
[119] A. Kreutzberger, Fortschr. Chem. Forsch. 4, 297 und 294 (1963)
[120] Ch. Grundmann, Angew. Chem. 75, 393 (1963)
[121] Siehe A. Albert, Lit.[14] S.317
[122] Siehe A. Albert, Lit.[14] S.211
[123] S.M. Scherlin, G.J. Bras, A.J. Jakubowitsch, E.I. Worobjowa und A.P. Ssergejew, Liebigs Ann. Chem. 516, 218 (1935)
[124] Siehe A. Albert, Lit.[14] S.300
[125] Siehe A. Albert, Lit.[14] S.327
[126] Organikum, 16. Auflage, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin, S.549, 1986
[127] Gmelins Handbuch der anorganischen Chemie, 8. Auflage, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstraße, 60 B, S.485, 1958

128 A. Albert und W.S. Gledhill, J. Soc. Chem. Ind. London 61, 159 (1942)
129 G. Schwarzenbach und K. Lutz, Helv. Chim. Acta 23, 1139 (1940)
130 D. Lloyd und D.R. Marshall, J. Chem. Soc. 1956, 2597
131 A.M. Gorringe, D. Lloyd und D.R. Marshall, J. Chem. Soc. C 1967, 2340
132 D. Lloyd, H. McNab und D.R. Marshall, Synthesis 1973, 791
133 C. Barnett, H.P. Cleghorn, G.E. Cross, D. Lloyd und D.R. Marshall, J. Chem. Soc. C 1966, 93
134 A.M. Gorringe, D. Lloyd und D.R. Marshall, J. Chem. Soc C 1969, 1081
135 D. Lloyd, R.K. Mackie, H. McNab, K.S. Tucker und D.R. Marshall, Tetrahedron 32, 2339 (1976)
136 D. Lloyd, R.H. Mc Dougall und D.R. Marshall, J. Chem. Soc. 1965, 3785
137 H. Böhme und K. Hartke, Chem. Ber. 93, 1305 (1960)
138 D. Lloyd und H. McNab, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1976, 1784
139 W. Koenigs und A. Mengel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 37, 1322 (1904)
140 G. Scheibe, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 56, 137 (1923)
141 C. Jutz, A.F. Kirschner und R.M. Wagner, Chem. Ber. 110, 1263 (1977)
142 L.N. Short und H.W. Thompson, J. Chem. Soc. 1952, 168

Lebenslauf

Geburtsdatum:	28. November 1957
Geburtsort:	Mönchengladbach
Eltern:	Josef von der Lieck Marianne von der Lieck, geb. Kirschbaum
Schulbildung:	1964 - 1968 Katholische Volksschule Mönchengladbach-Rheindahlen 1968 - 1977 Städt. Gymnasium an der Balderichstraße, Mönchengladbach
Reifeprüfung:	18. Juni 1977
Pharmaziestudium:	WS 1977/78 bis SS 1981, Universität Düsseldorf
Pharmaziepraktikum:	15.10.1981 bis 15.10.1982, Apotheke am Kirchplatz Düsseldorf
Pharmazeutische Prüfung:	19. November 1982
Approbation:	16. Dezember 1982
Beginn der vorliegenden Arbeit:	1. Dezember 1982
Assistententätigkeit:	1. Dezember 1982 bis 30. September 1983 Wissenschaftliche Hilfskraft seit 1. Oktober 1983 Wissenschaftliche Angestellte am Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf

FOTODRUCK J. MAINZ GmbH
Neupforte 13, Nähe Markt, D-5100 Aachen
Telefon: (0241) 27305 und (0241) 38606